



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**PROFILAXIA ANTIBIÓTICA EM CIRURGIA ORAL – REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho submetido por
Márcia Patrício Costa
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**PROFILAXIA ANTIBIÓTICA EM CIRURGIA ORAL – REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho submetido por
Márcia Patrício Costa
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Paulo Rogério Figueiredo Maia

Setembro de 2020

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Paulo Maia por toda a ajuda e disponibilidade demonstradas ao longo desta caminhada e pelo ânimo e tranquilidade sempre transmitidos. Bem-haja.

À minha família, o “meu núcleo”, pelo apoio incondicional que me deram durante todas as etapas da minha vida e em particular deste percurso, desde o momento em que disse sim a este projeto de vida. Vocês sabem que são a razão de eu ser o que sou. Obrigada por existirem.

Às “minhas pessoas”, aquelas que estiveram sempre comigo nas diferentes fases deste percurso. Umas que existem desde sempre e outras que foram surgindo, ao longo destes cinco longos anos, e ficando na minha vida pessoal.

Ao Daniel Magalhães Ferreira, que apesar de incluído nos grupos anteriores merece especial destaque por tudo aquilo que fez por mim, pela partilha diária e cumplicidade demonstradas e pela forma como sempre me ajudou a superar as dificuldades do dia-a-dia. Sem ti não teria sido a mesma coisa.

Simplesmente “Muito Obrigada”.

RESUMO

A concretização desta revisão bibliográfica teve por objetivo a análise das evidências científicas relativamente à utilização de antibióticos na prevenção de infeções e a eficácia clínica profilática dos antibióticos, no doente submetido a cirurgia oral.

Para tal, foram pesquisadas publicações editadas no período dos últimos dez anos, no intuito de perceber o que a comunidade científica mais atual recomenda.

A descoberta dos antibióticos veio contribuir grandemente para a evolução da prática clínica da medicina dentária. Este grupo terapêutico, quando utilizado adequadamente, como nos casos de cirurgias de terceiros molares, colocação de implantes, procedimentos de regeneração óssea ou cirurgia ortognática (defendidos pela maioria dos autores analisados), contribui para o controle de infeções orais e sistémicas e, deste modo, para o sucesso clínico.

Contudo, a sua utilização implica um vasto conjunto de conhecimentos teóricos e técnicos e depende da própria experiência do operador, dado que a sua prescrição é muitas vezes empírica nesta área.

Conhecer a história clínica completa do paciente e estabelecer com ele uma relação empática, de modo a que siga fielmente as recomendações dadas, regularão os resultados alcançados. Todavia, a conduta do médico dentista fica condicionada pela falta de unanimidade na informação disponível no que concerne à prescrição profilática dos antibióticos, âmbito do nosso estudo, quer pelo inconclusivo suporte científico, quer pelas contradições que se encontram nas publicações científicas disponíveis.

Cabe ao médico dentista a busca incessante de conhecimentos e bom senso e atenção na utilização deste grupo terapêutico em cirurgia oral, numa conduta racional e fundamentada, e com consciência dos procedimentos de risco que executa, pois, o seu uso incorreto pode ter repercussões graves a nível pessoal e social, como é o caso do desenvolvimento de bactérias multirresistentes.

Palavras-chave: antibiótico; profilaxia antibiótica; infeção cirúrgica; cirurgia oral.

ABSTRACT

This purpose of this literature review was to analyze the scientific evidence regarding the use of antibiotics in the prevention of infections and the prophylactic clinical efficacy of antibiotics in the patient undergoing oral surgery.

To this end, articles published over the last ten years have been researched, in order to understand what is being recommended by the scientific community nowadays.

The discovery of antibiotics has greatly contributed to the evolution of the clinical practice of dentistry. This therapeutic group, when properly used, such as in cases of third molar surgeries, implant placement, bone regeneration procedures or orthognathic surgery (defended by most of the analyzed authors), contributes to the control of oral and systemic infections and, thus, to clinical success.

However, its use implies a wide range of theoretical and technical knowledge and depends on the operator's own experience, given that its prescription is often empirical in this area. Knowing the complete clinical history of the patient and establishing an emphatic relationship with him, so that he faithfully follows the recommendations given, will regulate the results achieved. However, the dentist's conduct is conditioned by the lack of unanimity in the information available regarding the prophylactic prescription of antibiotics, scope of our study, either by the inconclusive scientific support and the contradictions found in the available scientific publications.

It is up to the dentist the incessant search for knowledge and common sense and attention in the use of this therapeutic group in oral surgery, in a rational and well-founded conduct, and with awareness of the risk procedures he performs, because its incorrect use can have serious repercussions at personal and social levels, such as the development of multi-resistant bacteria.

Key-words: antibiotic; antibiotic prophylaxis; surgical infection; oral surgery.

ÍNDICE GERAL

I.	INTRODUÇÃO	9
II.	DESENVOLVIMENTO	13
	1. MICROBIOMA DA CAVIDADE ORAL	13
	2. INFECÇÃO EM CIRURGIA ORAL	20
	2.1 – Conceito, Etiologia e Etiopatogenia	20
	2.2 – Infecções locais e sistêmicas	22
	2.3 – Manifestações clínicas das infecções em cirurgia oral	23
	3. ANTIBIOTERAPIA EM CIRURGIA ORAL	24
	3.1 - Grupos de antibióticos utilizados em cirurgia oral	26
	3.2 – Utilização terapêutica de antibióticos em cirurgia oral	31
	3.3 – Utilização profilática de antibióticos em cirurgia oral	35
	3.4 – Benefícios e riscos da utilização de antibióticos	46
	3.5 – Resistência bacteriana	49
	4. DOENTES DE RISCO COM NECESSIDADE DE PROFILAXIA EM CIRURGIA ORAL	52
	4.1 - Pacientes medicamente comprometidos ou pacientes imunodeprimidos	52
	4.2 – Pacientes com risco de EB	56
	4.3 - Pacientes com prótese articular	60
	5. DOENTES COM REAÇÃO ALÉRGICA A ANTIBIÓTICOS	64
	6. O MÉDICO DENTISTA E A PRESCRIÇÃO DE ANTIBIÓTICOS	68
III.	CONCLUSÃO	71
IV.	BIBLIOGRAFIA	75

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Classificação dos antibióticos de acordo com os vários critérios	25
Figura 2 - Locais de atuação dos antibióticos	26
Figura 3 - Grupos de antibióticos.	27
Figura 4 - Distribuição dos antibióticos de acordo com a sua ação sobre os microrganismos habitualmente envolvidos nas infeções, em cirurgia oral	32
Figura 5 - Árvore de decisão da escolha do AB, na infeção odontogénica no adulto, de acordo com o seu grau de gravidade	33
Figura 6 – Os quatro mecanismos bioquímicos na génese do desenvolvimento de resistências aos antibióticos.....	50
Figura 7 - Esquema representativo dos procedimentos invasivos e não-invasivos, para decisão de necessidade ou não de profilaxia antibiótica, nos doentes de alto risco de EB	59
Figura 8 - Situações de risco, com necessidade de profilaxia antibiótica, em cirurgia oral	63

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Profilaxia antibiótica da EB, para procedimentos dentários invasivos, em pacientes de alto risco.....	58
---	----

LISTA DE SIGLAS

AAOS - Academia Americana de cirurgiões ortopédicos

AHA - American Heart Association

DGS - Direcção Geral da Saúde

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

EB - Endocardite Bacteriana

ESC - Sociedade Europeia de Cardiologia

EUA - Estados Unidos da América

G- - Gram negativos

G+ - Gram positivos

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

IgE - Imunoglobulina E

IgG - Imunoglobulina G

IRC - Insuficiência renal crónica

MRSA - Staphylococcus aureus resistente à meticilina

NRC - National Research Council

rDNA - Ácido Desoxirribonucleico ribossomal

RNA - Ácido ribonucleico

rRNA - Ácido ribonucleico ribossomal

SIDA - Síndrome da imunodeficiência adquirida

I. INTRODUÇÃO

A cavidade oral é um meio onde é conhecida a presença de uma multiplicidade de estirpes bacterianas, que coexistem numa homeostasia característica e favorável ao bom funcionamento do organismo humano (Wallace, 1979).

Este processo de mútua adaptação é altamente específico e acarreta benefícios para ambas as partes envolvidas. Culmina em diferenças significativas entre as pessoas, uma vez ser resultado das variações a que cada pessoa está sujeita, sobretudo ao nível do estilo de vida, da saúde geral e da genética do hospedeiro e os diferentes constituintes do microbioma oral tomam proporções diferentes como fruto de interações bacterianas e por fatores associados à vida moderna, nomeadamente pelos hábitos de dieta geral, consumos de açúcar em particular, tabagismo, higiene oral, e até pelo uso de antibióticos (Kilian, 2018).

Sabe-se ainda que o microbioma específico da cavidade oral, está intimamente relacionado quer com a condição de saúde, quer de doença oral (Krishnan et al., 2017), pelo que o estudo mais dirigido ao microbioma dos fluidos e órgãos como a cavidade oral, saliva e fluido crevicular, tem assumido preponderância (Patini, 2020).

As técnicas moleculares usadas atualmente na identificação das espécies bacterianas, ajudam também a definir qual o papel de determinadas espécies específicas, quer na saúde oral, quer em situações de doença oral e sistémica, apesar de não identificarem obrigatoriamente os agentes etiológicos, sendo muitas vezes denominados de biomarcadores potenciais de doença (Krishnan et al., 2017).

No entanto, perante determinados agentes externos, como agressões, tratamentos ou doenças, pode ocorrer uma rotura nesse equilíbrio desencadeando um processo infeccioso (Wallace, 1979), que pode ser intra ou mesmo extra oral (pela entrada de bactérias em circulação), ou situações de doença como cáries, doença periodontal ou candidíase por exemplo (Kilian, 2018).

Deste modo, a disbiose do microbioma oral tem então sido associada a variadas doenças sistêmicas (Patini, 2020), pelo que é de extrema importância que o médico dentista domine os conhecimentos relativos ao nicho que constitui o microbioma oral e suas características, a fim de estabelecer o mais precocemente possível o diagnóstico adequado e o respetivo tratamento, antecipando-se a possíveis complicações (Lazarte et al., 2019).

Em medicina dentária normalmente as infeções são combatidas quer por eliminação direta do agente patogénico causador, quer pela utilização de antibióticos (Pedrosa et al., 2016).

Os Antibióticos são substâncias produzidas sinteticamente ou pelos próprios microrganismos e que têm a capacidade de impedir o crescimento das bactérias patogénicas ou mesmo de destruí-las. A sua prescrição é utilizada no tratamento de infeções odontogénicas e não-odontogénicas, assim como na prevenção de complicações locais e sistêmicas perante determinados procedimentos dentários (Pedrosa et al., 2016).

Assim, desempenham um papel significativo em situações que constituam um risco para o desenvolvimento de infeções, como pacientes com risco de endocardite bacteriana (EB) ou pacientes imunocomprometidos e/ou com doenças sistêmicas (Aravena et al., 2019).

Se no primeiro exemplo existem já normas específicas, bem fundamentadas e divulgadas, no caso de pacientes imunocomprometidos o mesmo não acontece. A controvérsia é ainda maior se falarmos na utilização de profilaxia em pacientes saudáveis (Aravena et al., 2019).

A profilaxia antibiótica refere-se exatamente à administração prévia de um antibiótico em pacientes que vão ser submetidos a determinados procedimentos dentários, mas que não apresentam ainda sinais e/ou sintomas de infeção estabelecida (Pedrosa et al., 2016).

A utilização de antibióticos do ponto de vista profilático aspira uma redução da contaminação da área cirúrgica pelas estirpes bacterianas nela presentes, o que é conseguido através da manutenção de níveis específicos de medicamento nos tecidos por um período estritamente necessário, isto é, antes, durante e pelo menor tempo possível após o procedimento (Blatt & Al-Nawas, 2019).

Apesar desta premente necessidade de prevenir infecções, o uso de antibióticos não deve ser indiscriminado e sim limitado aos casos em que seja fundamentado, dada a toxicidade e o aumento da resistência microbiana a que temos vindo a assistir (Pedrosa et al., 2016).

Essa resistência ao antibiótico advém de adaptações genéticas que as bactérias sofrem, como resposta à toma de antibióticos, e constitui a maior adaptação diretamente observável nas bactérias orais. De um modo geral, ocorre devido à acumulação de mutações ao longo do tempo e pode ter tanto repercussões ao nível dos resultados dos tratamentos das infecções orais, como também ao nível das infecções sistémicas (Kilian, 2018).

Por outro lado, também o papel do médico dentista não deve ser o de tentar eliminar o microbioma oral com a utilização de antibióticos por exemplo, e sim o de tentar implementar estratégias promotoras do restabelecimento da homeostasia, perdida devido ao estilo de vida moderno, entre este e o seu hospedeiro (Kilian, 2018).

Assim, com a realização desta revisão bibliográfica pretende-se:

- Analisar as evidências científicas relativamente à utilização de antibióticos na prevenção de infecções e complicações trans e pós-operatórias, no doente submetido a cirurgia oral;
- Analisar a eficácia clínica profilática dos antibióticos, no doente submetido a cirurgia oral.

Com o objetivo de dar resposta a estes objetivos, foi realizada uma revisão bibliográfica a partir de pesquisas em plataformas de literatura científica como Pub-Med, Medline, Cochrane e Scielo, de forma a sustentar cientificamente esta pesquisa. Foram pesquisados documentos, em Português e Inglês, em publicações editadas no período dos últimos dez anos e com recurso a palavras-chave como: antibiótico/antibiotic; antibioterapia/antibiotic therapy, profilaxia/prophylaxis, infeção/infection, cirurgia-oral/oral surgery, complicações cirúrgicas/surgical complications e medicina dentária/dentistry.

II. DESENVOLVIMENTO

1. MICROBIOMA DA CAVIDADE ORAL

A cavidade oral é um potencial nicho para ocorrência de colonização bacteriana. Desde 2016 que é conhecida a possibilidade de coabitarem mais de 700 espécies na cavidade oral (incluindo bactérias, fungos e vírus), sendo mais de 30% destas desconhecidas. Autores consideram inclusive a possibilidade de existirem mais de 300 espécies em indivíduos saudáveis (Patini, 2020).

Os procedimentos usados na identificação das espécies presentes na cavidade oral têm sofrido evolução, sendo que atualmente são utilizadas, de entre outras, as tecnologias moleculares de análise do DNA, pela sequenciação do gene 16S rDNA (evitando por exemplo a necessidade de fazer culturas, a qual limitava algumas identificações) (Krishnan et al., 2017).

A microbiota humana é caracterizada por alguns autores como uma rede complexa e coordenada que reside em toda a superfície da mucosa da pele, cavidade oral, trato gastrointestinal, respiratório e sistema reprodutivo (Xiao et al., 2020) e diz respeito ao conjunto de microrganismos presentes num determinado meio ambiente (Patini, 2020). Este conceito foi definido pela primeira vez por Lederberg e McCray, (2001) citado por Marchesi & Ravel, (2015), que também salientou a importância da presença dos microrganismos no corpo humano, quer em situações de saúde, quer de doença.

O microbioma, por sua vez, é considerado por Marchesi & Ravel, (2015), como todo o habitat, isto é, os microrganismos (incluindo bactérias, arqueias, eucariotas e vírus), os seus genomas/genes e as condições ambientais envolventes. No entanto, os autores referem a definição deste conceito como variável, dado que para uns se limita apenas ao conjunto de genes/genomas dos elementos de uma microbiota, enquanto para outros assume a definição de metagenoma em que a sua combinação com o meio ambiente é que constitui o microbioma.

Perante a convergência das definições destes conceitos e o uso indiscriminado de ambos como sinónimos na literatura, neste estudo optámos pela utilização da designação de microbioma, enquanto referência ao conjunto de microrganismos constituintes da flora oral, de forma a simplificar e uniformizar a linguagem.

A relação existente entre o microbioma e o corpo humano, com milhares de anos de existência e coevolução, é caracterizada por uma mútua adaptação e uma integração funcional, pelo que dá origem a um superorganismo e concede benefícios a ambas as partes envolvidas (Kilian, 2018).

Existe uma grande variedade de ambientes na boca (dentes duros, superfícies epiteliais, mucosa, etc.), que estão também eles expostos a fluidos diferentes (saliva, crevicular), pelo que também as comunidades bacterianas que habitam nessas diferentes superfícies diferem entre si (Liu et al., 2020).

Os autores consideram uma mudança constante do microbioma oral ao longo da vida, passando pela aquisição de bactérias com o nascimento, até à colonização nos idosos (Krishnan et al., 2017).

Tradicionalmente a colonização microbiana oral era considerada após o nascimento. Contudo, estudos mais recentes estimam que isso ocorra mesmo antes deste momento, uma vez que foram isolados microrganismos orais como *Streptococcus*, *fusobacterium*, *Neisseria*, *Prevotella* e *Porphyromonas*, quer no líquido amniótico, quer na placenta, o que foi indicativo da sua existência mesmo antes do parto (Xiao et al., 2020).

Espécies de *Streptococcus*, nomeadamente *S. salivarius*, *mitis* e *sanguinis* (além de lactobacilos e bifidobactérias) são geralmente os primeiros a colonizar a cavidade oral e, a partir do metabolismo destes e da estimulação que sofrem pelos componentes do leite materno (Kilian, 2018), há uma mudança nas condições ambientais locais (potencial redox local, ph, disponibilidade de nutrientes, coagregação e até de competição direta pelos nutrientes), possibilitando a posterior colonização do local por espécies mais exigentes. Surgem assim espécies como *Prevotella melaninogenica*, *Fusobacterium nucleatum*, *Veillonella*, *Neisseria*, e *Prevotella não pigmentada*, que assumem a dominância. Com a erupção dentária, aumenta a presença de *Leptotrichia*,

Campylobacter, *Prevotella denticola*, *Fusobacterium* e *Seimonas* (Krishnan et al., 2017).

Relativamente aos géneros mais comumente encontrados na estrutura do microbioma oral temos, de um modo geral, *Streptococcus*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Prevotella* e *Fusobacterium*, os quais dominam os três ambientes analisados (dorso da língua, fluido crevicular e saliva) (Liu et al., 2020).

Apesar de alguma especificidade, deteta-se uma considerável sobreposição de espécies em todas as localizações da cavidade oral, como os *Streptococcus*, *Gemella*, *Granulicatella*, *Neisseria* e *Prevotella* (Krishnan et al., 2017).

Num estudo de Krishnan et al., (2017), cerca de 400 a 500 espécies foram detetadas apenas no fluido crevicular (por ex. *Treponemas*), estando os restantes distribuídos pelos variados habitats orais como a língua (*Rothia* e *Streptococcus salivarius*), a superfície dentária e palato duro (*Simonsiella*), a mucosa oral, amígdalas e/ou vestibulo. Especificamente no que diz respeito à saliva, esta apresenta na sua composição uma combinação de espécies provenientes de todos os restantes locais.

Neste sentido, existem bactérias abundantes em número e tipos, que requerem especificidades dos locais do hospedeiro de modo a ocorrer a colonização (condicionada pela ligação do recetor adesina, uma vez que as adesinas das células bacterianas se ligam a recetores nas células epiteliais, ou a outras bactérias transportadoras e proteínas de ligação à matriz extracelular), assim como relações específicas com situações de saúde e/ou doença. Além disso, as bactérias orais assumem ainda um importante papel como biomarcadores para doenças sistémicas, podendo o perfil bacteriano inclusive funcionar como meio de avaliação do risco de doença, como por exemplo no cancro do pâncreas, diabetes mellitus tipo II, doença de chron pediátrica, de entre outras (Krishnan et al., 2017).

A presença de determinados conjuntos bacterianos assume assim importância na avaliação do risco de determinada doença, permitindo muitas vezes a instituição de um tratamento o mais precocemente possível, muitas vezes em fases ainda pré sintomáticas.

Por outro lado, a avaliação destes perfis bacterianos, pode ser também útil por exemplo na monitorização dos efeitos de um determinado tratamento, pela identificação, ou não, de um perfil bacteriano “mais saudável” comparativamente ao início do tratamento (Krishnan et al., 2017).

A vida humana é assim considerada como dependente dessa comunidade diversificada que é o microbioma e com o qual vive em simbiose, ou seja, em homeostasia. Desta interação advém uma evolução conjunta e a modulação de aspetos fisiológicos, metabólicos, da imunidade e da função neurológica do hospedeiro (Xiao et al., 2020).

Sendo que o microbioma coexiste com o ser humano como um ecossistema, desempenha um importante papel na condição de saúde/doença deste e reflete o seu estado (Liu et al., 2020), uma vez que existem bactérias colonizadoras da cavidade oral que são especificamente associadas a saúde oral e outras a doença (como no caso das cáries, da doença periodontal, das lesões endodônticas, halitose) (Krishnan et al., 2017).

Quando em equilíbrio, esta relação entre microbioma e hospedeiro proporciona benefícios para ambos. Já uma situação de desequilíbrio, também designada por disbiose, está associada à presença de várias doenças orais e sistémicas (Kilian, 2018).

A disbiose, ou falha na homeostasia, pode assim motivar situações de doença como: cáries, doença periodontal, candidíases e, mediante a quantidade de bactérias existentes, pode mesmo repercutir-se a nível extraoral (Kilian, 2018).

Além dos benefícios que esta relação confere a ambas as partes envolvidas, este processo evolutivo dá também origem a uma diversificação do microbioma, o qual consegue assim englobar um espectro largo de características como: acidogénicas, acidúricas, anti-inflamatórias (Kilian, 2018).

Por outro lado, fatores do hospedeiro como a imunidade, a genética e a anatomia de determinado local do corpo, podem influenciar a composição e estabilidade deste microbioma. Mudanças no metabolismo do hospedeiro ou nas suas atividades diárias, também têm impacto modulador no microbioma, provocando uma alteração na sua composição (Liu et al., 2020).

A proporção dos constituintes do microbioma é afetada por múltiplos fatores. Grande parte destes atribuem-se às particularidades da vida moderna, isto é, a dieta, o consumo de açúcar, os hábitos de higiene oral, o tabaco, o uso de antimicrobianos e as próprias vacinas (Kilian, 2018).

No caso específico dos antibióticos, reportando ao interesse mais específico do nosso estudo, o seu uso em larga escala tem efeito na composição e comportamento do microbioma humano. Por vezes esse efeito é imprevisível, contudo existem situações em que se comprovou (através da análise do DNA), uma diminuição rápida e acentuada da diversidade de componentes do microbioma intestinal, assim como uma alteração na sua composição e até casos de resistência das bactérias intestinais após tratamento. No que diz respeito ao microbioma salivar (como revelado pela análise do gene 16S rRNA), este demonstrou-se mais rico. Contudo, o autor frisa a necessidade de mais estudos que o fundamentem (Kilian, 2018).

Ainda relativamente às alterações motivadas pela utilização de antibióticos, elas são variáveis. Contudo, sabe-se que podem ocorrer logo três a quatro dias após início da instituição da terapêutica e que tendem a retornar à situação inicial cerca de uma semana após o terminar da terapêutica. Quanto a esse retorno, é muitas vezes incompleto (Kilian, 2018).

Apesar da saúde da cavidade oral ser considerada há muito como secundária quando comparada com as patologias sistémicas (dado o decurso destas poder ser potencialmente fatal), o interesse da comunidade científica em relação à primeira tem crescido substancialmente nos últimos anos, dada a sua correlação com a patogénese de alguns distúrbios sistémicos, nomeadamente: doenças do sistema nervoso central, gastrointestinais, autoimunes e oncológicas (Patini, 2020).

No entanto, Xiao et al, (2020), considera difícil o estabelecimento causal entre a comunidade microbiana oral e as doenças sistémicas, dado o reduzido número de estudos, o que não o permite concluir se a mudança nesta comunidade bacteriana é um preditor de doenças futuras ou, antes, um resultado das mesmas. Krishnan et al., (2017), partilha da

mesma opinião, considerando que ainda está pouco fundamentada a relação causal entre o microbioma oral e os distúrbios sistêmicos.

De um modo geral, as infecções bacterianas orais são infecções causadas por várias espécies de bactérias, ao contrário da maioria das doenças humanas, e caracterizam-se por surgirem num contexto de circunstâncias particulares e condições propícias, como por exemplo alterações ao nível da dieta, da imunidade do hospedeiro, a coexistência de outras complicações sistêmicas, deficiente higiene oral, estilo de vida, de entre outras. São, deste modo, classificadas como infecções oportunistas (Krishnan et al., 2017).

Liu et al. (2020) ao estudarem os efeitos do envelhecimento na composição do microbioma oral em indivíduos com periodonto saudável, verificaram então que a flora microbiana muda constantemente na cavidade oral, sobretudo em algumas etapas da vida como a infantil e que *Actinomycetes spp.* (especialmente *A. Naeslundii* e *A. oris*) estavam bastante aumentados no biofilme supragengival, em pessoas com mais de 60 anos.

Estabeleceram, deste modo, uma correlação entre a idade e a incidência de doenças orais, aumentando esta significativamente com o avanço da idade. Os mesmos estabelecem ainda uma possível relação entre as doenças orais e o microbioma oral, na medida que a flora vai sofrendo alterações com a idade, alterações essas que podem estar na origem de doenças (Liu et al., 2020).

Num estudo de Liu et al. (2020), onde analisaram a variação da comunidade bacteriana entre locais distintos da cavidade oral (a que atribuíram designação de diversidade bacteriana alfa) e entre cinco faixas etárias diferentes (diversidade bacteriana beta), concluíram que a diversidade bacteriana alfa tende a diminuir com a idade, ou seja, as espécies que existem nos diferentes locais estudados tornam-se mais semelhantes, enquanto a diversidade beta aumenta, isto é, há um aumento de variedade de espécies em cada local, em resposta ao envelhecimento. Assim, a partir da análise do fluido crevicular, do dorso da língua e da saliva de populações saudáveis e da comparação entre as várias faixas etárias, verificaram que embora o perfil bacteriano seja diferente entre eles, a resposta ao envelhecimento é consonante, havendo uma alteração significativa da diversidade bacteriana com a idade.

A incidência de doenças orais, é então associada às alterações verificadas no microbioma oral. Por exemplo, bactérias como *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema*, as quais constituem o complexo vermelho, aumentam com a idade, o que poderá estar na origem da maior propensão dos idosos para doenças orais (Liu et al., 2020).

Assim, assiste-se a um aumento de *Eubacterium sulci*, *Stomatobaculum longum*, *Alloprevotella rava*, *Porphyromonas endodontalis*, *Abiotrophia defectiva*, *Porphyromonas gingivalis*, *Parvimonas micra*, e *Dialister pneumosintes* com a idade, no fluido crevicular; de *Dialister pneumosintes*, *Tannerella forsythia*, *Slackia exigua* e *Treponema medium* na saliva e de apenas *Alloprevotella rava* no dorso da língua. Enquanto espécies como *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Prevotella* e *Fusobacterium*, dominam nos três locais mesmo com o aumento da idade (Liu et al., 2020).

O conhecimento destas mudanças assume um importante papel quer no diagnóstico quer no prognóstico da doença oral (Krishnan et al., 2017).

Independentemente disso, o objetivo do médico dentista não deve ser nunca o de tentar eliminar o microbioma oral, mas sim, tentar desenvolver meios para restabelecer a coexistência harmoniosa deste com o organismo. Para isso, é detentor de estratégias como a motivação para a higiene oral, o uso de flúor, a redução do consumo de açúcar, estimulação das defesas imunitárias do hospedeiro, interrupção dos hábitos tabágicos e/ou o controlo da diabetes mellitus, os quais têm um papel direto no estilo de vida moderno, o principal fator desencadeador da rutura da homeostase para o autor. Outro método ao seu dispor é favorecer o crescimento seletivo das bactérias benéficas e moderar o crescimento e metabolismo do biofilme, com vista a minimizar a probabilidade de disbiose (Kilian, 2018).

2. INFECÇÃO EM CIRURGIA ORAL

2.1 – Conceito, Etiologia e Etiopatogenia

É sabido que o microbioma que habitualmente coabita e interage com o hospedeiro em equilíbrio e simbiose, como abordado no capítulo anterior, frente a uma situação de desequilíbrio ou inclusão de um organismo externo desenvolve um quadro de infecção. Além da sua biodiversidade, é condicionante do aparecimento de processo infeccioso a presença de fatores predisponentes como o biofilme ou a necrose do tecido pulpar (Brigantini et al., 2016).

Em contexto de cirurgia oral, o procedimento cirúrgico por si só constitui o organismo externo que pode despoletar os quadros infecciosos. A infecção cirúrgica local é definida como qualquer estado infeccioso que surja no período dos 30 dias seguintes ao procedimento ou que ocorra, no caso de cirurgias do foro da implantologia, no ano seguinte à colocação do mesmo, desde que a associação com o procedimento possa ter lugar (Blatt & Al-Nawas, 2019).

Como foi referido, a cavidade oral constitui um complexo de microambientes anatómicos que, como tal, é propício a integrar um ecossistema bacteriano. Assim, a coexistência de mucosa, sulcos gengivais, bolsas periodontais e superfícies dentárias conduzem a que, em contexto de infecção, a mesma seja polimicrobiana (Taub et al., 2017).

Os estudos relativos a esse ecossistema identificam perfis bacterianos diferentes em contexto de infecção (Taub et al., 2017).

Por exemplo, Krishnan et al., (2017), no caso específico das infeções odontogénicas, e tendo em conta que geralmente têm origem no interior de um dente ou nas zonas circundantes deste identificaram, através da técnica de sequenciação do gene 16S rRNA, várias espécies predominantes na sua etiologia, tais como: *Fusobacterium spp*; *P. micra*; *Porphyromonas endodontalis* e *Prevotella oris*. Mais recentemente associaram outras como *Dialister pneumosintes*; *D. invisus* e *Eubacterium brachy*, assim como vários *filótipos*. Por outro lado, não detetaram espécies de *Streptococcus*.

Já Taub et al., (2017), assumem as diferenças entre os achados de cada autor, mas salientam conclusões comuns, nomeadamente: que a população bacteriana é polimicrobiana, que os agentes patogénicos são interdependentes, com uma relação de comensalismo e que predominam os anaeróbios. Mas mais ainda, no seu estudo identificam, de entre estes anaeróbios, os estreptococos como os mais comumente isolados, onde os cocos Gram + (G+) e os bacilos Gram - (G-) tendem a predominar e refere que são muito poucos os estudos que identificam aeróbios como predominantes.

De um modo muito sucinto, Crader & Varacallo, (2020), resumem os microrganismos mais comumente implicados nas infeções cirúrgicas orais, aos *Streptococcus aeróbicos*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e Coccus anaeróbios.

No caso específico da infeções de origem endodôntica e periodontal, predominam microrganismos aeróbios, anaeróbios facultativos e anaeróbios restritos, justificando ainda mais a complexidade da dinâmica das infeções (Brigantini et al., 2016).

Diversas causas são apontadas como estando na origem das discrepâncias entre as espécies identificadas de autor para autor, como: a existência de diferenças nas populações estudadas, a severidade das infeções ou até as próprias técnicas utilizadas nas culturas (Taub et al., 2017).

Sabemos ainda que as bactérias orais não têm, em si, capacidade para invadir a corrente sanguínea. Contudo, a existência de tecidos periodontais inflamados diminui a sua função de barreira protetora, facilitando a progressão passiva das mesmas. Um exemplo desta condição é nas exodontias, as quais resultam comumente num estado de bacteriemia transitória, ou seja, num aumento significativo do número de bactérias em circulação na corrente sanguínea (Kilian, 2018).

A partir do momento que certas bactérias orais atingem a corrente sanguínea, desenvolve-se a possibilidade de se instalarem nos tecidos à distância, dando origem a infeções sistémicas. Um exemplo disto são as espécies de *Streptococcus*, *H. parainfluenzae*, *Aggregatibacter aphrophilus* e *A. Actinomycetemcomitans*, que, quando em circulação, a probabilidade de afetarem por exemplo as válvulas cardíacas detentoras de patologia

anterior cresce exponencialmente, dando origem a EB ou à formação de trombos e abscessos cerebrais (Kilian, 2018).

Outro exemplo é o *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), agente oportunista que habita na cavidade oral (presente em 30 a 50% na pele e mucosa), que é associado a uma vasta gama de doenças e tem capacidade de afetar as regiões cervicofaciais por disseminação. Quando fagocitados por neutrófilos e macrófagos, alguns *S. aureus* mantêm a capacidade de sobreviver no seu interior, ocorrendo a disseminação do agente patogénico. Além disso, têm ainda a capacidade de estimular a sua fagocitose por células não fagocíticas, levando à resposta imunitária do hospedeiro, à destruição do tecido pela toxicidade intracelular que despoletam e à cronicidade da infeção (Lazarte et al., 2019).

Assim, a disseminação de infeções periorais assume extrema importância, particularmente no campo da cirurgia oral (campo do nosso estudo), uma vez que infeções locais podem dar origem a infeções sistémicas (Lazarte et al., 2019).

2.2 – Infeções locais e sistémicas

De entre as infeções locais que ocorrem na cavidade oral, torna-se importante salientar algumas por surgirem no próprio local da cirurgia e decorrentes desse mesmo procedimento nomeadamente, os casos de exodontias simples, cirurgias de terceiros molares inclusos, cirurgias de colocação de implantes e cirurgia periodontal, por serem muito frequentemente realizadas e por ainda envolverem muitas controvérsias (Andrade, 2014).

Como infeções sistémicas com origem na cavidade oral, temos por exemplo a Endocardite bacteriana (EB), relevante pelos riscos que acarreta, nomeadamente o risco de vida quando não tratada, e pela complexidade do seu tratamento (Melo et al., 2017). Ainda neste contexto, requerem cuidado acrescido pacientes portadores de próteses, imunodeprimidos, ou com doenças como a diabetes e insuficiência renal, a quem dedicaremos atenção especial mais à frente (Andrade, 2014).

2.3 – Manifestações clínicas das infecções em cirurgia oral

Existem sinais e sintomas indicativos da existência de infecção (Menon et al., 2019) e a que o médico dentista deve estar atento.

Essas manifestações, à semelhança da classificação das infecções, dividem-se em locais e sistêmicas. Como sinais locais de infecção temos por exemplo, a drenagem de pus pelo sulco gengival, bolsa periodontal, dor ou sensibilidade, edema localizado, vermelhidão, calor, incisão superficialmente aberta (Menon et al., 2019), ou a formação de abscesso (Öncü, 2011).

Como sinais sistêmicos de infecção, devemos estar atentos à presença de nódulos linfáticos aumentados, dispneia, celulite, trismos, ou mesmo febre (temperatura superior a 38°), mal-estar geral e disfagia (RUIZ et al., 2018). Compromisso milohioideu, orbitário, prostração, leucocitose/elevação da PCR e falência da antibioterapia, são alguns sintomas acrescentados pela OMS, (2014), a par dos trismos, disfagia, dispneia e febre alta anteriormente mencionados.

Situações caracterizadas por estes sintomas (sistêmicos), são indicativas da necessidade de instituição de antibioterapia, pois refletem a incapacidade de controlar a infecção por parte das defesas imunológicas do paciente, ao contrário de situações localizadas e sem sinais de disseminação, onde normalmente o uso de antibiótico não se justifica (Andrade, 2014).

No limite, uma infecção local que ocorra na região da cabeça e pescoço, pode provocar comprometimento da via aérea, com dificuldade respiratória grave (Milorio et al., 2004), pelo que o seu diagnóstico precoce e a instituição de tratamento adequado são cruciais.

3. ANTIBIOTERAPIA EM CIRURGIA ORAL

Com a evolução da ciência, dos métodos de diagnóstico e da genética bacteriana, também as técnicas e sequências de tratamento sofreram alterações (Taub et al., 2017).

Infeções que em tempos eram mortais e incuráveis, com a evolução da medicina e a descoberta dos antimicrobianos tornaram-se tratáveis. A sua seletividade para alvos específicos como: as enzimas implicadas quer na síntese da parede celular de bactérias e fungos, quer na produção de nucleótidos e replicação do DNA; para os ribossomas bacterianos e/ou para a própria maquinaria essencial à replicação dos vírus, confere-lhe uma ação poderosa e específica (Katzung et al., 2017).

Deste modo, além da importância do conhecimento da anatomia e microbiologia da cabeça e pescoço e da microbiologia associada à infeção, assume preponderância o domínio de questões relativas aos antibióticos, peças fundamentais no controle das infeções (Taub et al., 2017).

Os antibióticos são substâncias químicas derivadas de organismos vivos ou produzidas pelos mesmos (RUIZ et al., 2018), que matam ou inibem o crescimento de outros microrganismos (Patait et al., 2015).

Além destes, com origem natural, surgiram no séc. XX substâncias produzidas sinteticamente, em laboratório, com a mesma função e que são denominados por alguns autores como quimioterápicos (Katzung et al., 2017). A tentativa é que sejam criados com efeitos tóxicos para o microrganismo patogénico invasor contudo, com o mínimo de efeitos prejudiciais para o hospedeiro, isto é, que apresentem toxicidade seletiva (Rang et al., 2016).

Contudo, e independentemente da sua origem, na prática clínica diária é utilizado o termo “antibiótico” para todos, em vez do termo correto e mais abrangente de “antibacteriano” (Brigantini et al., 2016). Neste trabalho os dois conceitos serão utilizados como sinónimos.

Perante esta diversidade, os autores classificam-nos mediante determinados critérios, como apresentado na figura seguinte, e onde a ação biológica, o espectro e o respetivo mecanismo de ação assumem preponderância pela maior importância clínica. Com esta classificação tentam agrupá-los consoante as suas características, independentemente de serem naturais ou sintéticos (Brigantini et al., 2016).

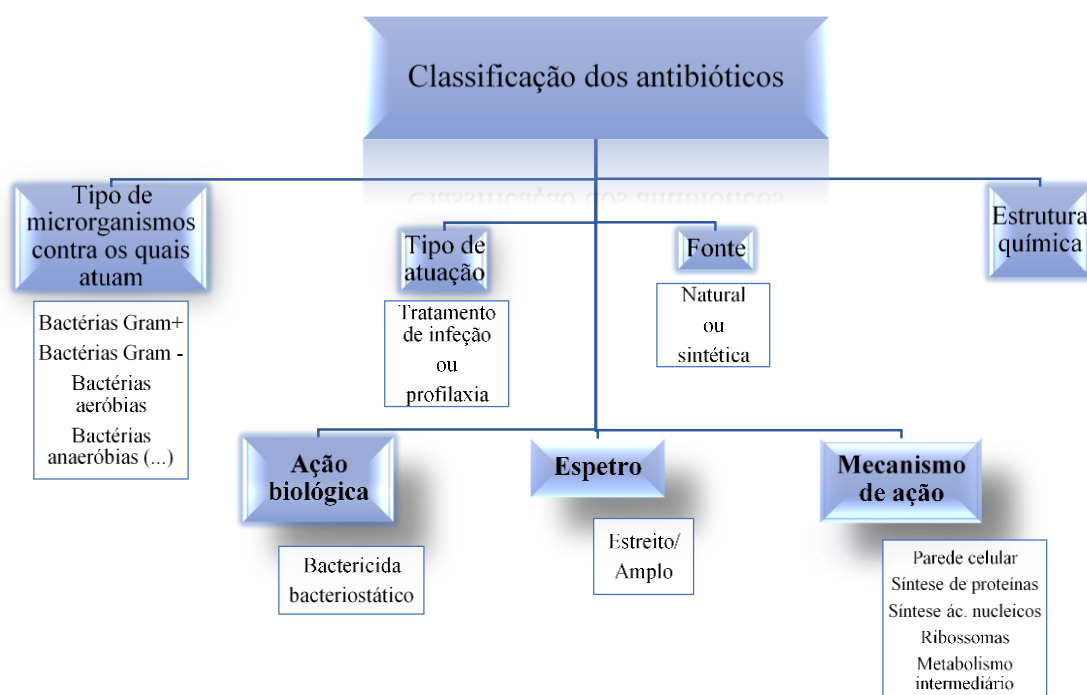


Figura 1 – Classificação dos antibióticos de acordo com os vários critérios (Adaptado de Patat et al., 2015).

Relativamente à sua ação biológica (tipo de atividade), os antibióticos podem ser bactericidas ou bacteriostáticos (Brigantini et al., 2016). Atuam mediante ação bactericida quando capazes de determinar a morte das bactérias sensíveis nas concentrações habitualmente alcançadas na corrente sanguínea ou, por outro lado, impedindo o seu crescimento e multiplicação sem contudo as destruir, ou seja, com ação bacteriostática (RUIZ et al., 2018).

O espectro de ação dos antibióticos, é considerado um dos melhores critérios da classificação deste grupo terapêutico e baseia-se na eficácia de cada antibiótico contra determinada espécie de agentes patogénicos específicos (RUIZ et al., 2018). O objetivo na seleção do antibiótico é optar por um com espectro relativamente estreito, garantindo que os microrganismos mais comuns são abrangidos por ele (Öncü, 2011).

De um modo geral, os antibióticos apresentam cinco mecanismos de ação diferentes, de acordo com o local onde atuam, e isso confere-lhes características particulares e importantes no momento de optar por um em vez de outro, como analisaremos de seguida. Esses locais estão esquematizados na figura seguinte e os que apresentam indicação no campo da medicina dentária enquadram-se nos três primeiros (RUIZ et al., 2018).

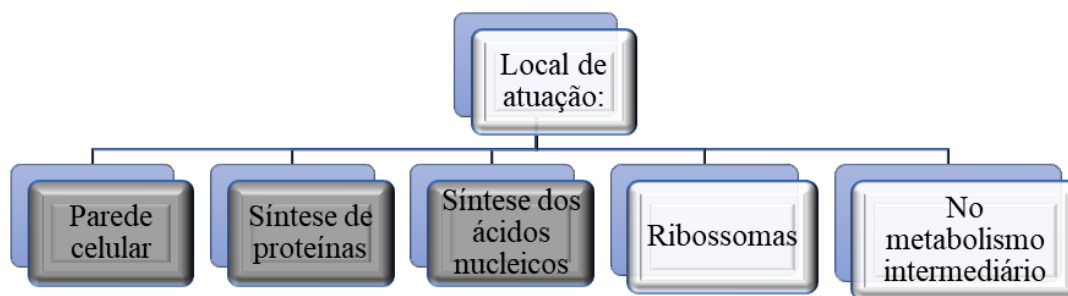


Figura 2 - Locais de atuação dos antibióticos (Adaptado de Patait et al., 2015).

Sabe-se ainda que o antibiótico ideal seria aquele que apresentasse a máxima toxicidade seletiva, ou seja, que atingisse ao máximo o microrganismo patogénico sem causar danos ao hospedeiro, contudo é uma realidade que ainda não existe dado provocarem sempre alterações nas estruturas e funções das células do hospedeiro (RUIZ et al., 2018).

3.1 - Grupos de antibióticos utilizados em cirurgia oral

Em medicina dentária, os antibióticos atuam fundamentalmente a dois níveis, de acordo com o tipo de atuação (referido na Figura 1). São utilizados no tratamento de infeções existentes, odontogénicas e não-odontogénicas, agudas ou crónicas, e/ou na prevenção do aparecimento de infeções em contexto de cirurgia, enquanto procedimento invasivo que é (Katzung et al., 2017). Trata-se da profilaxia da bacteriemia resultante de tratamentos dentários, por exemplo em pessoas com imunidade comprometida por doenças associadas ou tratamentos a que estejam a ser sujeitos e em pessoas com risco de desenvolver endocardite bacteriana ou outras complicações (Direção Geral da Saúde, 2014; Brigantini et al., 2016).

Neste sentido, estão esquematizados de seguida alguns grupos de antibióticos, nomeadamente os com maior impacto na medicina dentária, e mais especificamente em cirurgia oral, dado o particular interesse deste estudo.

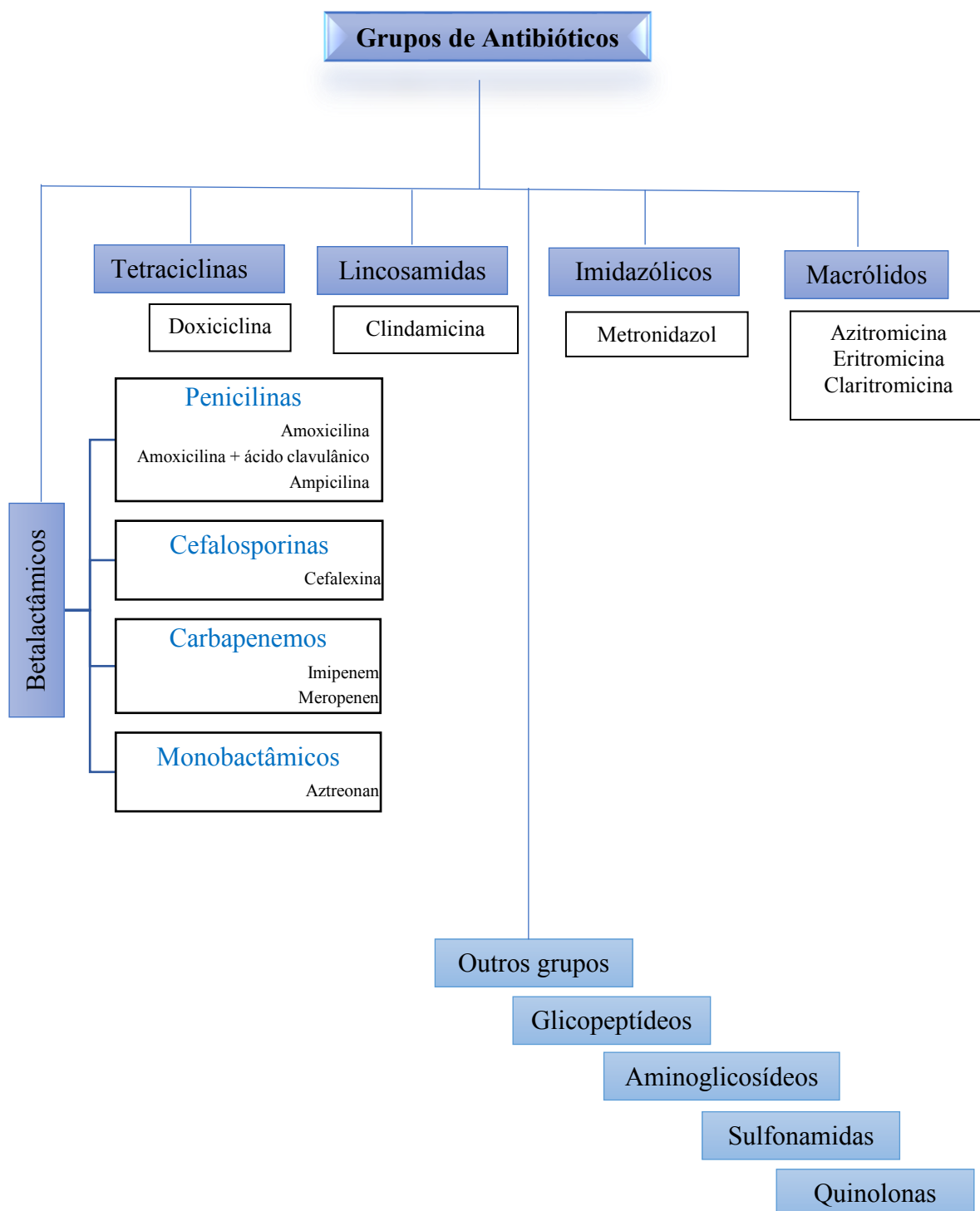


Figura 3 - Grupos de antibióticos. Os quadros a azul escuro salientam os grupos farmacológicos com maior indicação em cirurgia oral e os azuis claros os menos utilizados. Nos quadros brancos vemos, escrito a azul, os subgrupos de antibióticos betalactâmicos e, escrito a preto, alguns exemplos de nomes dos antibióticos mais utilizados dentro do respetivo grupo.

Os grupos esquematizados apresentam particularidades que os caracterizam e que interessam ser abordadas mais aprofundadamente no sentido de um melhor entendimento do tema e, assim, de uma escolha futura bem fundamentada.

O grupo dos betalactâmicos engloba vários grupos de antibióticos, que partilham de uma mesma característica - possuem um anel beta-lactâmico-, e que são: as penicilinas, as cefalosporinas, os monobactâmicos e os carbapenemos (Katzung et al., 2017).

As Penicilinas foram as primeiras a surgir e continuam a ser grandemente utilizadas na maioria das infecções por serem bem toleradas e o seu efeito adverso mais significativo ser a reação de hipersensibilidade (a qual é, na maioria das vezes, evitada por uma cuidadosa história clínica). Podem desencadear também náuseas, vômitos e diarreia. São bactericidas, atuam na síntese da parede celular das bactérias (o que faz também com que sejam dos menos tóxicos, pelo local onde atuam) e têm origem tanto natural como sintética. A sua ação terapêutica depende do período de tempo em que a sua concentração mínima inibitória é alcançada (ou seja, a menor concentração necessária em circulação, para que tenha efeito bacteriostático), pelo que a sua administração deve ocorrer na posologia adequada e pelo tempo suficiente para que as bactérias sejam totalmente inibidas (Patini et al., 2020). Podem ser utilizadas em situação de gravidez (categoria B – sem evidência de risco fetal humano ou com possível evidência de toxicidade fetal mas em animais (Costa, 2000).

De entre os vários medicamentos aqui enquadrados, o de maior interesse para a medicina dentária é a amoxicilina. É derivada da ampicilina, tem espectro de ação semelhante a ela (largo espectro: gram-positivas (G+) e gram-negativas (G-) e maioria dos anaeróbios), e ainda é melhor absorvida oralmente, pelo que se conseguem alcançar concentrações séricas e tecidulares melhores, daí ser preferível. A amoxicilina associada ao ácido clavulânico (ou clavulanato de potássio), vê o seu espectro de ação aumentado e a possibilidade de ser usada contra bactérias resistentes à amoxicilina, devido a esta associação (Brigantini et al., 2016), uma vez que o componente adicionado se une às betalactamases de modo irreversível, inativando-as. As bactérias produtoras destas mantêm-se assim sensíveis à penicilina (Andrade, 2014).

Este grupo é indicado em situações agudas e quando se pretende prevenir a bacteriemia, como nos casos das exodontias, em determinados procedimentos e em pacientes com risco elevado de desenvolver endocardite bacteriana (Brigantini et al., 2016). A utilização da associação de amoxicilina com ácido clavulânico, deve ser limitada às infeções que não responderam ao tratamento com a amoxicilina apenas (Andrade, 2014).

As Cefalosporinas partilham um conjunto de características comuns com a penicilina: ação bactericida, toxicidade seletiva, distribuição corporal boa e alguma atividade imunogénica. Também atuam na síntese da parede celular das bactérias, inibindo-a, e podem ser usadas quer em pediatria, quer na gravidez e lactação (categoria B – sem evidência de risco fetal humano ou com possível evidência de toxicidade fetal, mas em animais (Costa, 2000). De acordo com o seu espectro de ação, são divididas por quatro gerações sendo, na medicina dentária, a cefalexina (de primeira geração), a mais recomendada por exemplo na prevenção da EB (Brigantini et al., 2016).

No entanto, de um modo geral o espectro de ação deste grupo não coincide com os microrganismos mais comumente identificados na maioria das infeções orais, ficando estes reservados para situações de profilaxia bacteriana e para infeções graves da cabeça e pescoço, a nível hospitalar (Costa, 2000).

Um outro grupo com aplicação na medicina dentária são as Tetraciclina. Ação bacteriostática e indicadas no tratamento de algumas bactérias atípicas, G+ e G-suscetíveis. Apresentam largo espectro, funcionando contra bactérias anaeróbias, espiroquetas e outros microrganismos (RUIZ et al., 2018). Contudo apenas a doxiciclina e a minociclina têm interesse em medicina dentária por serem bem absorvidas via oral. Podem provocar alterações no crescimento ósseo e dentárias, mais precisamente a nível do esmalte (como a coloração dos dentes ou hipoplasia do esmalte), pelo que são contraindicados em crianças com menos de oito anos de idade (Brigantini et al., 2016). São uma opção nos casos de infeção em que o agente patogénico seja o *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Direcção Geral da Saúde, 2014).

O grupo Lincosamida, é representado pela clindamicina, que é usada em situações de infeções graves em medicina dentária e na profilaxia da endocardite bacteriana, nos casos

de não indicação da penicilina. São bacteriostáticos ou bactericidas, mediante a sua concentração e têm atividade contra G⁺ e *Bacterioides spp.*. A clindamicina tem ação bacteriostática contra *Streptococcus* e *Staphylococcus* resistentes à penicilina e contra grande número de anaeróbios, e tem boa absorção oral (Brigantini et al., 2016). Como efeitos adversos aparecem os distúrbios gastrointestinais, que se podem manifestar por diarreias graves e colite pseudomembranosa (Aparecida et al., 2015).

Um outro grupo antibiótico que assume alguma importância nesta temática, é o grupo dos Nitroimidazóis ou Imidazólicos. Representados sobretudo pelo Metronidazol, com ação bactericida e eficaz contra bactérias anaeróbias, *Bacterioides fragilis*, *Fusobacterium spp* e *C. difficile*. A sua boa absorção via oral e distribuição pelo organismo permite chegar em altas concentrações à saliva e ao fluido gengival, em níveis superiores aos do sangue, o que resulta num bom antibiótico para combater muitas bactérias presentes no biofilme. As doenças periodontais são, muitas vezes, as áreas de aplicação deste antibiótico (Brigantini et al., 2016; RUIZ et al., 2018). Contudo, há autores que defendem que não deve ser usado isoladamente dada a sua ação exclusiva sobre bactérias anaeróbias e alertam para a incompatibilidade com a ingestão de álcool durante o tratamento e para a sua contra-indicação durante o primeiro trimestre de gravidez (Aparecida et al., 2015).

Os Macrólidos são o grupo de eleição para pacientes odontológicos alérgicos aos betalactâmicos. A eritromicina é o exemplo de origem natural e a azitromicina e claritromicina são os seus análogos sintéticos com uso corrente em medicina dentária. Possuem ação bacteriostática. A Azitromicina tem maior atividade contra G⁻ e menor contra G⁺ (comparativamente à claritromicina), no entanto, de um modo geral, é eficaz contra aeróbios e anaeróbios G⁺ e alguns G⁻ e é o antibiótico de eleição, recomendado pela AHA, para profilaxia da endocardite bacteriana nos pacientes alérgicos à penicilina (Brigantini et al., 2016; RUIZ et al., 2018).

Por último, as quinolonas, nomeadamente a ciprofloxacina. Apesar de na opinião de alguns autores o seu uso abusivo determinar uma significativa resistência bacteriana e não serem recomendados nem a crianças, nem a grávidas, lactantes e adolescentes devido aos efeitos secundários que provocam nas articulações, fazendo deles uma opção de última instância (Brigantini et al., 2016), outros consideram que desenvolvem menos resistências do que a penicilina e a clindamicina, constituindo por isso uma opção terapêutica no caso

de impossibilidade destes dois grupos (Taub et al., 2017). Ainda assim, têm um amplo espectro de ação (são eficazes contra bacilos e cocos G- aeróbios, micobactérias, micoplasmas e riquetsias e menos contra G+ e anaeróbios), uma boa disponibilidade, penetração nos tecidos, segurança relativa e uma semivida longa (Brigantini et al., 2016).

Por outro lado, aminoglicosídeos e sulfonamidas pouco interesse têm para este estudo, pela pouca indicação em medicina dentária. As quinolonas também, contudo como são de largo espectro podem ter algumas indicações sendo, no entanto, exceções.

3.2 – Utilização terapêutica de antibióticos em cirurgia oral

Dada a existência de vários grupos de antibióticos, como referido, é facilmente compreensível que a sua escolha tenha em conta, além dos fatores já mencionados, determinadas indicações precisas, que devem ser respeitadas de modo a prevenir casos de infeções multirresistentes e de resistência bacteriana (Brigantini et al., 2016).

A prescrição de antibióticos, como anteriormente mencionado, está indicada em situações caracterizadas pela presença dos sinais de infeção, sobretudo os sistémicos, por constituírem sinais de que o sistema imunológico do hospedeiro não está a conseguir por si mesmo controlar a situação e o quadro de infeção está instalado. Pacientes com comprometimento do sistema imunitário, nomeadamente com leucemia, imunodeficiência adquirida, diabetes mellitus descompensada, leucopenia, de entre outros, são também indicativos de prescrição de antibiótico perante uma infeção, assim como situações de infeções persistentes (Brigantini et al., 2016; RUIZ et al., 2018).

A utilização de antibióticos em contexto terapêutico (ao contrário do profilático) visa sobretudo a redução do crescimento e/ou reprodução de bactérias, ou seja, limpar uma infeção existente no organismo (Blatt & Al-Nawas, 2019).

A opção por um grupo ou por outro vai depender do tipo e extensão da infeção, de fatores relacionados com o hospedeiro e até da experiência do médico dentista. A toxicidade do antibiótico, o seu espectro de ação (preferencialmente devemos selecionar um de espectro reduzido, diminuindo a possibilidade de desenvolver resistências), o seu tipo de ação

biológica (preferencialmente bactericidas), o custo e uma relação risco/benefício favorável são fatores que devem ter impacto na escolha (Aparecida et al., 2015). Apesar disso, sabemos que de um modo geral o tratamento é quase sempre empírico, dado que muito raramente se procede à análise microbiológica (Menon et al., 2019), partindo-se de uma presunção dos microrganismos patogénicos envolvidos (Direção Geral de Saúde, 2014).

Sabe-se também que o tratamento mecânico (drenagem, curetagem) ou remoção da causa é essencial (Brigantini et al., 2016). A drenagem cirúrgica constitui uma alternativa à antibioterapia ou, muitas vezes, um complemento, pelo que a utilização de antibióticos nem sempre é a opção de tratamento mais indicada e/ou a única (Taub et al., 2017).

A Direção Geral da Saúde (DGS), (2014), vai mais longe, assumindo mesmo que o uso de antibióticos não substitui o tratamento dentário/cirúrgico, mas este sim, em muitas situações pode invalidar ou reduzir a necessidade de antibioterapia (Taub et al., 2017).

O facto de um antibiótico preencher o maior número de requisitos em si mesmo torna-se um fator de decisão importante, sobretudo quanto à escolha de utilizar apenas um isoladamente ou em combinação com outro (Aparecida et al., 2015).

Deste modo, e de acordo com o espetro de ação anteriormente explicitado e as características individuais de cada grupo antibiótico, compreende-se que determinados antibióticos sejam mais indicados que outros perante os microrganismos presentes no quadro infeccioso, justificando a sua maior aplicabilidade na infeção em cirurgia oral. É o que apresentamos esquematizado na figura que se segue, para melhor visualização.

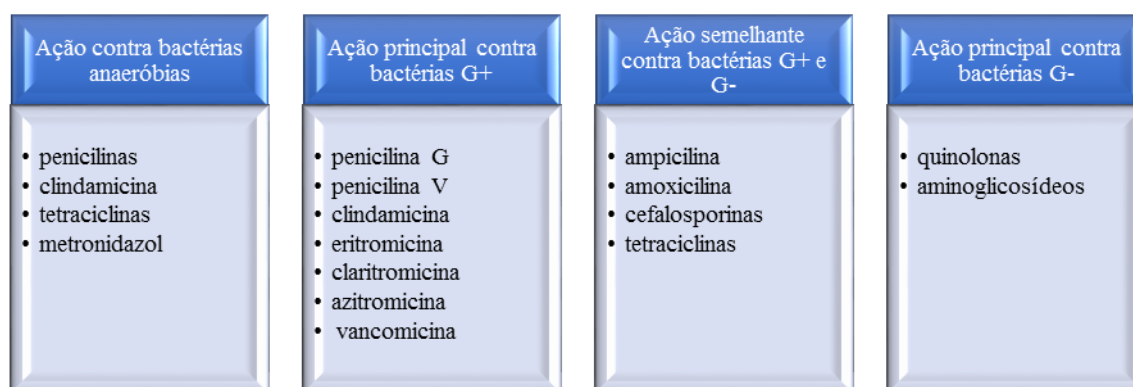
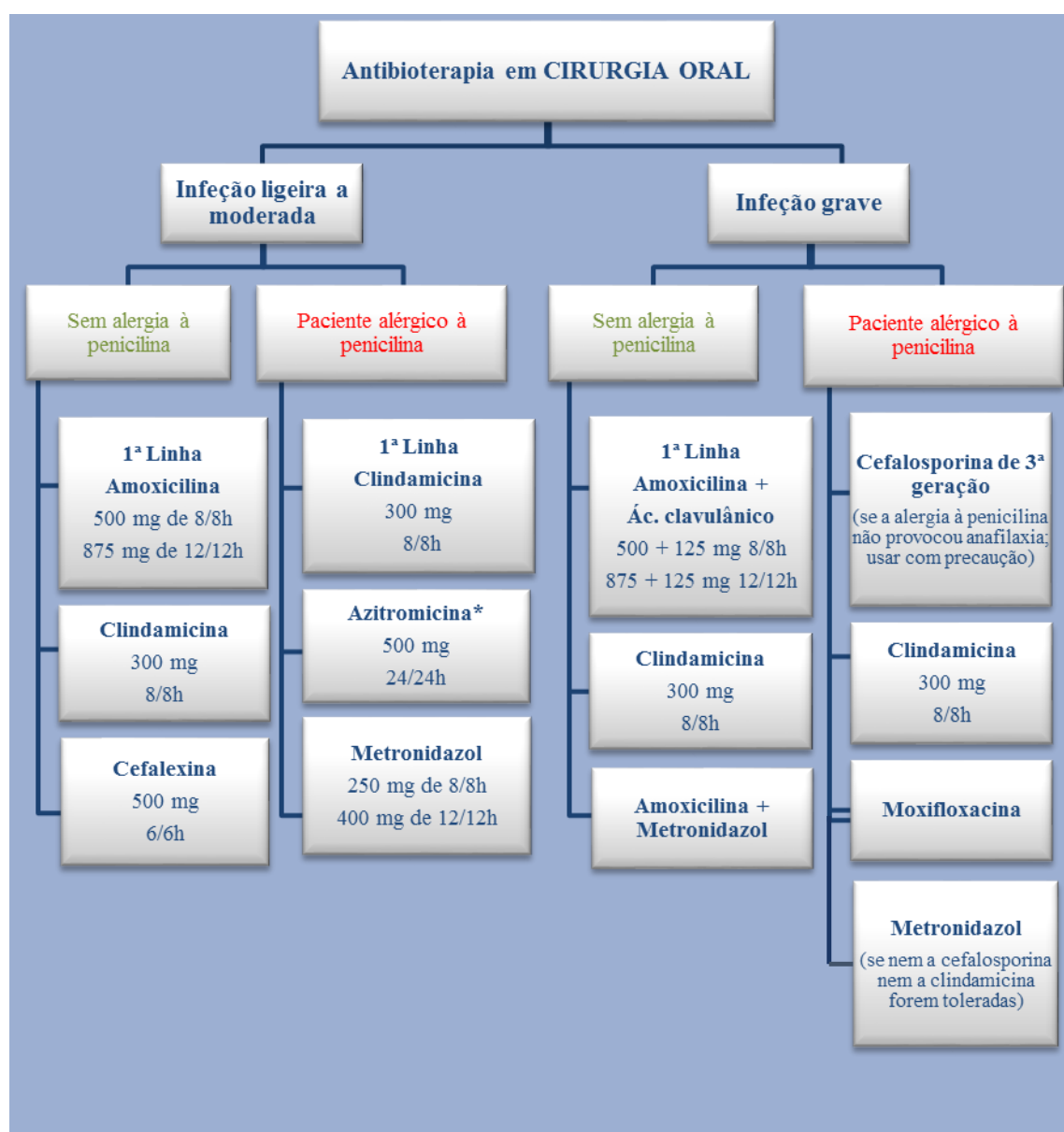


Figura 4 - Distribuição dos antibióticos de acordo com a sua ação sobre os microrganismos habitualmente envolvidos nas infeções, em cirurgia oral (Adaptado de RUIZ et al., 2018).

Além disso, e tendo em conta que a opção por um ou por outro antibiótico não depende apenas do espectro dos microrganismos em questão, a figura seguinte esquematiza o conjunto de antibióticos que cobre a quase totalidade de agentes patogénicos envolvidos nas infeções em cirurgia oral e as indicações e posologias recomendadas por vários autores e de acordo com as indicações da DGS, na norma 006/2014. Sabe-se, no entanto, que existem recomendações divergentes, provavelmente em função do sistema imunitário do paciente, idade, história de doenças sistémicas ou até da gravidade da situação.



Grau de recomendação I, Nível de Evidência C

*a utilização de um macrólido está indicada apenas em infeções de menor gravidade, no doente com alergia aos betalactâmicos

Figura 5 - Árvore de decisão da escolha do AB, na infeção odontogénica no adulto, de acordo com o seu grau de gravidade (Adaptado de Miloro et al., 2004; Andrade, 2014 e RUIZ et al., 2018).

Este esquema vai ao encontro da opinião de Brigantini et al., (2016), o qual defende que os betalactâmicos, especificamente as penicilinas (amoxicilina) ou, em caso de alergia a estas, a clindamicina ou a azitromicina, são os mais recomendados. Acrescenta ainda que, se estivermos perante situações mais resistentes, ou com manifestações severas, deve-se prescrever a associação da amoxicilina com ácido clavulânico ou de amoxicilina com metronidazol. Este conjunto cobre a quase totalidade do espectro de ação necessário à maior parte dos quadros de infeção oral (Direcção Geral da Saúde, 2014).

Sabe-se ainda que existe um baixo limiar na transição de uma penicilina para uma penicilina com um inibidor da beta-lactamase, ou para a associação do Flagyl, no sentido de aumentar o espectro de ação anaeróbico (Taub et al., 2017). No entanto, na prática clínica atual, a mais vulgarmente utilizada é a associação de amoxicilina com ácido clavulânico, funcionando a associação com o metronidazol como uma segunda opção, em situações em que a primeira associação não tenha resultado (Brigantini et al., 2016).

Relativamente à duração do tratamento, nas infeções não complicadas de tecidos moles este deve realizar-se, segundo a maioria dos autores, até cerca de 7 dias, com o antibiótico em doses bactericidas. Aspetos como a melhoria dos sinais clínicos ou a evolução favorável dos biomarcadores (como proteína C reativa e procalcitonina) são indicadores que o médico dentista tem à sua disposição para fundamentar o período de tempo em que institui a antibioterapia (DGS, 2015).

Andrade, (2014), afirma mesmo que a duração ideal do tratamento deve ser a menor possível, desde que ocorra a remissão dos sintomas e após a remoção da fonte de infeção, podendo inclusive o tratamento cingir-se a um período de 3 a 5 dias. Quanto às dosagens prescritas, o autor defende que quer elas, quer os intervalos de administração, dependem da gravidade do processo infeccioso e das condições de saúde do paciente.

Uma grande preocupação relativamente a este grupo terapêutico é o desenvolvimento de organismos a ele resistentes, resultado da adaptação das bactérias à exposição repetida aos diversos antibióticos e razão pela qual as atenções se têm virado para a minimização do uso incorreto dos antibióticos (Katzung et al., 2017).

Outra importante questão, é a falha no tratamento instituído, que pode ocorrer por diversos fatores. No que diz respeito ao antibiótico instituído temos fatores como por exemplo, intolerâncias ao medicamento, desenvolvimento de reações tóxicas ou mesmo alérgicas, teste de cultura e/ou sensibilidade demonstrando resistência ao antibiótico ou antibiótico não adequado para as bactérias em questão, casos em que as quantidades de medicamento que chegam ao local necessário não são suficientes e falhas na melhoria da sintomatologia 48 a 72 horas após o início da antibioterapia. A sua identificação é imprescindível e implica muitas vezes a alteração do antibiótico instituído. O descumprimento por parte do paciente é também muitas vezes um fator a considerar e a combater (Miloró et al., 2004).

Importa então focar um conjunto de situações, no contexto da cirurgia oral, onde a prescrição de antibióticos seja uma questão, quer por a sua utilização ser indicada, quer pela falta de consenso entre os autores, o que pode constituir insegurança na prática clínica do médico dentista. A título de exemplo: as cirurgias de terceiros molares inclusos (Brigantini et al., 2016), as cirurgias de implantes dentários (Sánchez et al., 2019), exodontias simples (Yousuf et al., 2016); drenagem cirúrgica de abscessos (DGS, 2015); a cirurgia periodontal (Oswal et al., 2014), a cirurgia ortognática (Blatt & Al-Nawas, 2019), enxertos/regeneração óssea guiada (Klinge et al., 2020).

Dada a prescrição de antibióticos em cirurgia oral, em qualquer dos exemplos supramencionados, constituir uma problemática maioritariamente no que respeita à sua utilização como profilaxia, mais do que aquando de um quadro infeccioso propriamente dito instalado, parece adequado que este conteúdo seja abordado no subcapítulo seguinte.

3.3 – Utilização profilática de antibióticos em cirurgia oral

A utilização dos antibióticos tem como pressuposto quatro princípios, segundo Peterson, citado em Menon et al., (2019), sendo a ação profilática o primeiro deles e a qual implica a existência de um risco significativo de infeção perante determinado procedimento.

Como anteriormente referido, a profilaxia antibiótica é a administração de um antibiótico em pessoas que não apresentam quaisquer sintomas de um quadro de infeção instalado,

contudo vão ser submetidas a determinados procedimentos dentários que podem significar um risco elevado para a sua condição de saúde (Pedrosa et al., 2016).

O objetivo primário da profilaxia é fornecer um nível de medicamento nos tecidos a operar antes, durante e no menor tempo possível após o procedimento cirúrgico, com vista ao melhor controle da flora bacteriana local e, consequentemente, evitar as complicações (Blatt & Al-Nawas, 2019). Em cirurgia oral, a profilaxia visa prevenir o aparecimento de infeções (Menon et al., 2019), e é utilizada com este fim desde a década de 40 (Seabra et al., 2004).

Já desde 1990, Peterson considerava que, para atuar profilaticamente, os antibióticos devem atingir níveis plasmáticos superiores aos desejados nos casos de tratamento de infeções já instaladas, de modo a compensar a porção que fica ligada às proteínas plasmáticas, garantido a quantidade suficiente de antibiótico no sangue e tecidos para desempenhar a função bactericida no momento da incisão cirúrgica (Seabra et al., 2004).

Existem basicamente dois regimes de profilaxia a curto prazo (24 horas): administração do antibiótico antes da cirurgia, ou no período máximo de 24 horas seguintes ao procedimento e profilaxia de longo prazo, quando a toma do medicamento se prolonga por mais de 24 horas (normalmente cinco dias). As normas recomendam sobretudo a profilaxia em dose única, de modo a minimizar o risco de desenvolvimento de resistências bacterianas e os efeitos da toxicidade. Isto, uma vez ser eficaz para a maioria dos procedimentos, salvo situações por exemplo de cirurgias prolongadas, que tenham lugar em contexto menos asséptico ou onde ocorra grande hemorragia (Katzung et al., 2017; Blatt & Al-Nawas, 2019).

Autores salientam que para utilizar antibióticos profilaticamente, o risco de infeção deve sobrepor-se ao risco representado pelas reações adversas destes e à possibilidade de desenvolvimento de microrganismos resistentes (Brigantini et al., 2016).

Os médicos devem assim avaliar a situação e ponderar a utilização ou não de antibiótico na prevenção da infeção num paciente saudável, dado que a sua utilização, em situações em que o risco de infeção é mínimo/há um baixo índice de complicações infecciosas e

ausência de complicações graves, pode fazer mais mal do que bem (Arteagoitia et al., 2016).

A classificação das cirurgias ou das feridas (segundo os critérios do National Research Council (NRC)) em: cirurgias limpas (Classe I), limpas-contaminadas (Classe II), contaminadas (Classe III), ou sujas (Classe IV), com grau crescente de incidência de risco de infecção, constitui uma ajuda na árvore de decisão pela implementação ou não de antibioterapia profilática (Blatt & Al-Nawas, 2019).

Por outro lado, alguns autores consideram que não há evidência científica concreta de que uma bacteriemia transitória, resultante de um procedimento dentário, possa constituir um fator de risco direto para o aparecimento, por exemplo, de endocardite bacteriana. Chegam mesmo a equiparar a bacteriemia resultante de um procedimento dentário invasivo, à atingida em procedimentos não invasivos. Assim, a utilização de antibioterapia profilática por si só, não tem eficácia comprovada para alguns autores que, pelo contrário, enfatizam a importância da saúde periodontal na prevenção da endocardite bacteriana (Fernández et al., 2018).

De um modo sucinto, os antibióticos mais utilizados na profilaxia, em contexto de cirurgia oral, são os mesmos que os utilizados na profilaxia da EB (e que se encontram esquematizados na Tabela 1, pág. 58). Pertencem então ao grupo das penicilinas e cefalosporinas (betalactâmicos) e, em casos de pessoas com alergia aos primeiramente referidos, a clindamicina (lincosamida) ou azitromicina (macrólido) e eritromicina (macrólido). Contudo, cada vez menos indicam a eritromicina face aos efeitos secundários gastrointestinais que provoca (Brigantini et al., 2016).

A associação do ácido clavulânico à amoxicilina aquando da profilaxia não é recomendada, uma vez essa opção ser indicada em situações de infecção já instalada (como anteriormente referido), pela sua capacidade de ação contra os microrganismos resistentes produtores de betalactamases e visto estes serem, na maioria das vezes, microrganismos resistentes ao antibiótico utilizado anteriormente. Deve então dispor-se desta opção para casos em que surge o quadro infeccioso (Seabra et al., 2004).

As recomendações de prescrição profilática de antibióticos em cirurgia oral também divergem de autor para autor, assistindo-se a uma variância nos protocolos executados pelos médicos dentistas. Encontramos desde prescrições de 2 g de amoxicilina via oral, antes da cirurgia, à mesma posologia mas após a cirurgia ou, 1 g duas vezes por dia, durante os 7 dias seguintes à cirurgia, e ainda, a combinação deste último com ou sem os 2 g pré-cirurgia, de entre outros (Patini et al., 2020). Contudo, nesse estudo, Patini et al., (2020), concluíram que os regimes de prescrição de antibióticos analisados se baseavam mais nas opiniões de especialistas e experiências clínicas dos médicos dentistas, não se baseando, portanto, em evidências suficientemente fortes.

Relativamente aos erros mais comuns na prescrição de antibioterapia profilática, a escolha do antibiótico errado, uma administração no tempo errado, a instituição da profilaxia por período de tempo excessivo, assim como a não repetição da sua administração nos casos de cirurgias prolongadas ou a escolha do espectro amplo inadequadamente (uma vez que amplos espectros devem ser reservados para infeções resistentes), constituem os principais erros (Katzung et al., 2017).

Tendo em consideração a afirmação de que não é ético prescrever antibioterapia para todo e qualquer tipo de intervenção cirúrgica, na ausência de complicações infecciosas, ou seja, no contexto de profilaxia (Patini et al., 2020), consideramos importante a análise da especificidade de algumas situações cirúrgicas, pela sua constante presença no dia-a-dia do médico dentista cirurgião.

Exodontias simples

Sendo a maioria dos procedimentos cirúrgicos realizados em medicina dentária as exodontias, foi fundamental a busca de informação relativa à necessidade ou não de instituir terapêutica antibiótica aquando de um procedimento deste tipo, quer em situação pré-operatória, quer pós-operatória, com vista à diminuição de ocorrência de infeções (Marchionni et al., 2017).

Assim, nos estudos encontrados, quando se trata de uma exodontia simples e do papel da antibioterapia na redução do desconforto e complicações pós-operatórias (os autores consideraram como sinais de infeção: a existência de supuração ao sexto dia e de sinais de inflamação persistentes e/ou alvéolo seco), de um modo geral foi considerada

desnecessária a instituição de antibioterapia em pacientes saudáveis, ou haver falta de evidência científica relativamente a esta questão, excluindo nos casos de terceiros molares (Yousuf et al., 2016).

Para Marchionni et al., (2017), há uma lacuna na evidência científica relativa ao risco de infeção após uma extração dentária (excluindo também os casos de terceiros molares inclusos). No entanto, considera expectável que este seja baixo, dada a menor complexidade que o procedimento cirúrgico implica e uma vez que este é normalmente proporcional ao risco de complicações. Neste sentido, defende que, em pacientes saudáveis não haverá necessidade de profilaxia, a não ser em situações de cirurgias complicadas, com elevação de retalhe ou remoção de osso, por exemplo.

O uso deste grupo terapêutico é controverso entre os profissionais da área e os resultados dessa utilização verificam-se mais ao nível de um aumento do conforto pós-operatório, (prevenindo a ocorrência de dor relacionada à existência de infeção), do que propriamente uma diminuição da bacteriemia. Para os autores, esta ocorrerá sempre, mas equiparam-na à que ocorre em resultado de tantos outros procedimentos dentários e que não implicam por si só a prescrição de antibióticos dado que a resposta do sistema imunitário é suficiente (Yousuf et al., 2016).

Yousuf et al., (2016), alerta ainda para a possibilidade de prescrição de analgésicos, tão potentes quanto a intensidade da dor pós-operatória que surgir, de modo a combater o único aspeto onde parece, em alguns estudos, que a antibioterapia poderia ter efeito, em vez de optar pela prescrição antibiótica.

Cirurgia de terceiros molares inclusos

É uma condição muito debatida, encontrando-se resultados de estudos quer no sentido da sua efetividade na prevenção da infeção pós-operatória, quer no sentido contrário. A taxa de infeção é, em muitos estudos, inferior a 4% e é grandemente afetada por fatores como a angulação do dente impactado; a toma de contraceptivos orais; a realização de múltiplas extrações no mesmo tempo operatório (por exemplo o terceiro molar esquerdo e direito em simultâneo); sexo feminino; fumador e não ser prescrita antibioterapia (Menon et al., 2019).

Apesar de reportadas taxas de infecção com antibioterapia profilática na ordem dos 7,22% e superiores a 16,55% sem toma de antibiótico, este autor salienta a importância de mais estudos comprovativos desta eficácia, dado por exemplo o risco de surgirem bactérias resistentes aquando de tratamentos curtos com antibióticos (Menon et al., 2019).

Num estudo de Menon et al., (2019), a ausência de benefícios significativos na prescrição de antibiótico foi pelos autores associada ao facto de terem utilizado a amoxicilina, o antibiótico mais comumente utilizado pelos médicos dentistas, mas sem base em evidências consistentes de efetividade, ao contrário de um estudo recente em que foi utilizada amoxicilina em associação com ácido clavulânico.

Na mesma lógica, outros autores defendem que não há bases que fundamentem a prescrição de amoxicilina sem ácido clavulânico na prevenção de infeções e/ou alveolite seca pós extração de terceiros molares, em pacientes saudáveis, assim como não é justificada a combinação de antibióticos (Arteagoitia et al., 2016). Por outro lado, estudos demonstraram que a utilização da combinação amoxicilina com ácido clavulânico acarreta mais efeitos adversos do que usando amoxicilina isoladamente (Menon et al., 2019).

A baixa taxa de infecção pós-extração de terceiros molares justifica, para alguns autores, a inutilidade da utilização de profilaxia antibiótica na prevenção de infecção após este tipo de cirurgia, considerando estes ser uma taxa de infecção aceitável e que não iria diminuir no caso de administração de antibióticos profilaticamente (Miloró et al., 2004). Fundamenta até que alguns autores considerem injustificada a investigação da eficácia da utilização de antibióticos profiláticos nestes casos por meio de ensaios clínicos (Menon et al., 2019).

Para Miloro et al. (2004), os casos de infecção pós-operatória em cirurgias limpas-contaminadas (Classe II - onde se enquadram as cirurgias de dentes impactados, nomeadamente as dos terceiros molares), relacionam-se mais com a técnica realizada do que propriamente com o uso ou não de antibióticos profiláticos.

No entanto, outros defendem que apesar de não ser consensual, existe evidência científica suficiente para prescrição profilática de amoxicilina ou clindamicina em casos de impactação de terceiros molares, pois reduz quer os casos de alveolite, quer a dor pós-

operatória sendo, para tal, imperativo que a administração do medicamento ocorra antes do início do procedimento operatório, de modo a que nesse momento a concentração de antibiótico no sangue tenha atingido as quantidades adequadas (Brigantini et al., 2016).

Em outro estudo, os autores identificaram ainda o fator idade como tendo impacto significativo no aumento do risco de infecção pós-operatória, não constituindo a angulação dos dentes, a prescrição de antibiótico, nem a prescrição de amoxicilina em particular, fatores que reduzissem o risco em causa. A associação do fator idade ao aumento do risco de infecção pós extração do terceiro molar teve lugar devido à maior probabilidade de existência de comorbilidades nas pessoas mais velhas, podendo predispor-las a mais infecções (Menon et al., 2019).

Independentemente do supra citado, e considerando baixas as taxas de infecção após a cirurgia em questão, há autores que defendem que a decisão de prescrever ou não o medicamento vai depender da experiência do médico e do procedimento cirúrgico realizado (Menon et al., 2019).

Cirurgias de implantes dentários

A utilização de antibioterapia profilática na cirurgia de implantes dentários, em indivíduos saudáveis, não é consensual e, para os autores, as próprias diretrizes existentes (por exemplo da Associação holandesa de Implantologia Oral), não são suficientemente claras. Esta associação defende que uma única dose pré-operatória pode reduzir as falhas do implante, contudo em pessoas saudáveis não é recomendável. Por outro lado, o uso de antibióticos pós-operatórios não tem evidência científica, nem quando usados exclusivamente no período pós-cirúrgico, nem quando combinado com antibiótico pré-cirúrgico. Para esta associação, só se justifica a terapêutica pré-operatória em casos por exemplo de colocação de implantes em zonas com infecção já diagnosticada (Sánchez et al., 2019).

Para outros autores, há que proceder a uma avaliação dos fatores de risco cirúrgicos, fatores de risco do paciente e experiência do médico, potenciadores de desenvolvimento de um quadro infeccioso (Khouly et al., 2019).

Este tipo de cirurgia, como meio de substituição de dentes perdidos é, nos dias de hoje, considerado como uma cirurgia de rotina. Contudo, e apesar disso e de a sua taxa de sucesso ser significativa, por vezes ocorrem complicações (Khouly et al., 2019).

De acordo com a classificação da incidência de risco de infeção por classes, anteriormente apresentada, os implantes eletivos e procedimentos de enxerto ósseo, são classificados como classe II – cirurgia limpa-contaminada, com risco esperado de infeção de 10 a 15%. Neste caso, técnicas próprias, associadas a terapêutica profilática, podem resultar numa redução para 1% de probabilidade de infeção (Khouly et al., 2019). No entanto, mais do que situações de infeção em contexto de cirurgia de implantes, estudos referem perdas precoces de implantes possivelmente relacionadas com contaminação bacteriana durante a cirurgia. A antibioterapia profilática surge então como metodologia a aplicar para evitar a perda precoce do implante (Sánchez et al., 2019).

Além de controversa a sua utilização, a dosagem a instituir também o tem sido, variando as opiniões entre administração de 1g, 2g ou 3 g de amoxicilina pré-operatoriamente e sem evidência relativamente à sua administração no pós-operatório com objetivo profilático (Sánchez et al., 2019).

Blatt & Al-Nawas, (2019), partilham da opinião que a utilização dos antibióticos neste contexto é benéfica na redução das perdas precoces de implantes (amoxicilina 2 g oral ou endovenoso, 1 hora antes da cirurgia), mas não na redução da infeção cirúrgica local, pelo facto de não ser claro se essa utilização é eficaz quando é realizada no pós-operatório, nem o regime que será mais adequado.

A preocupação com o risco de desenvolvimento de resistências ou de quadros de infeção multirresistente, com os custos humanos e económicos que acarretam em termos da saúde em geral, com os efeitos adversos (do tipo infeções secundárias), quadros de toxicidade e/ou reações alérgicas ou interações com outros medicamentos, são questões que se impõem também nesta área da cirurgia (Sánchez et al., 2019).

Num estudo recente, realizado por Sánchez et al., (2019), foram identificadas várias formas de prescrição de antibioterapia profilática pré-operatoria, aquando da cirurgia de colocação de implantes. No entanto, segundo os autores, o que a evidência científica mais recente contempla nas suas diretrizes é que a primeira opção de tratamento é a instituição

de uma dose única de amoxicilina com ácido clavulânico oral (1000/250 mg), uma hora antes da cirurgia ou, em casos de alergia, a clindamicina oral (600 mg), também uma hora antes do tratamento. Apesar disto identificam já recomendações mais recentes, de administração de 1, 2 ou 3g de amoxicilina pré-operatoriamente (Sánchez et al., 2019). Já Exposito et al., referenciado por (Arteagoitia et al., 2018), considera que apenas uma dose única de 2 ou 3 g de amoxicilina, 1 hora antes do início do procedimento cirúrgico, terá impacto significativo na redução das perdas precoces de implantes.

De um modo geral, por todo o mundo, os médicos dentistas prescrevem antibióticos profilaticamente na cirurgia de implantes, em pacientes saudáveis, variando a percentagem dos mesmos desde os 50%, nos médicos da Jordânia, aos 90% em Espanha ou 96% nos EUA e não se verificando uma conduta unânime nesta prescrição (Sánchez et al., 2019), chegando mesmo a ser considerado como um tratamento excessivo por Arteagoitia et al., (2018).

Enxertos/regeneração óssea guiada em contexto de cirurgia de implantes

Ainda no contexto da cirurgia de implantes, existe a particularidade dos procedimentos de aumento ósseo durante a cirurgia. Nesta área os estudos são ainda mais limitados do que em outras abordadas, sendo desconhecida a taxa de infeção em comparação com casos em que não se utiliza profilaxia antibiótica (Klinge et al., 2020).

Situações em que o osso residual é insuficiente para uma segura colocação de implantes, como por exemplo nos defeitos ósseos localizados na crista óssea alveolar, é comum proceder-se a esta técnica utilizando enxertos ósseos ou materiais de substituição óssea. Contudo, não há evidências científicas que apoiem a utilização de antibioterapia profilática nestes contextos para além do dia da cirurgia, no intuito da prevenção de infeções pós-operatórias (Klinge et al., 2020).

A utilização de antibiótico, em toma única, no dia da cirurgia tem sido realidade e, quando analisada, apesar de parcamente, resulta numa taxa de infeção baixa (Klinge et al., 2020).

Cirurgia periodontal

Perante a prevalência baixa de infecções pós-operatórias verificada na cirurgia periodontal (inferiores a 1%), não aparece como justificada a utilização de antibioterapia profilática neste contexto apenas com o intuito de prevenir infecções. Devem sim, segundo o autor, manter os antibióticos de reserva para serem aplicados em situações avançadas de doença periodontal, ou em casos de comprometimento imunitário do hospedeiro, onde a resposta é mais reduzida em situações infecciosas (Oswal et al., 2014).

Apenas situações de cirurgias prolongadas (superiores a duas horas), ou realizadas em locais onde esteja presente um quadro de infecção, ou ainda, casos em que é colocado material estranho ao organismo (tal como enxertos ósseos, membranas e material de regeneração tecidual guiada), parece justificar-se a sua utilização. Caso contrário, não foram identificados benefícios na utilização de antibióticos profilaticamente, embora haja referências a diminuição da dor, do edema e uma melhor cicatrização das feridas, por exemplo em casos de gengivectomia e ressecção óssea. Contudo o autor refere que esses estudos não compararam os resultados com situações onde não utilizassem o antibiótico e que normalmente essas taxas são reduzidas, como já referido (Oswal et al., 2014).

Mais importante que isso, é atuar com toda uma conduta asséptica, realizar um alisamento radicular cuidadoso e aplicar antissépticos, assim como a habilidade e experiência do cirurgião e o controle prévio de outros eventuais fatores de risco sistêmicos e locais do paciente, que o possam colocar em situação de suscetibilidade a processos infecciosos. Deve assim depender dos resultados obtidos no procedimento e não da generalização do seu uso (Oswal et al., 2014).

Cirurgia ortognática

A cirurgia ortognática é um procedimento através do qual se conseguem alterar deformidades dentofaciais moderadas a graves de forma significativa, através do movimento da mandíbula, para obter uma oclusão adequada, função e estética (Davis et al., 2017). Este procedimento tem um impacto considerável na qualidade de vida do paciente, quer pelas implicações sociais, quer pela estética e função que obtêm (Ghorbani et al., 2018).

Na especificidade da cirurgia ortognática, a prescrição de antibióticos visa um vez mais a redução do risco de infecção pós-operatória, atuando portanto como profilaxia (Naimi-Akbar et al., 2018).

A ocorrência de infecções locais podem afetar negativamente a evolução clínica da situação, implicando tratamentos adicionais e custos para o sistema de saúde, pelo que a antibioterapia é muitas vezes usada previamente a procedimentos invasivos (Davis et al., 2017).

No caso destas cirurgias, as taxas de infecção têm sido apontadas para valores oscilantes entre 1,4 e 33,4%. Apesar disso, o uso de antibioterapia permanece controverso. No seu estudo, Blatt & Al-Nawas, (2019), concluíram que implementar profilaxia pré-operatória foi eficaz na redução de situações de infecção cirúrgica pós-operatória. Concluíram ainda que situações de cirurgia ortognática em pacientes adultos jovens, e sem outras comorbilidades, parecem necessitar apenas de profilaxia a curto prazo, isto é, com uma toma única pré-operatória.

Naimi-Akbar et al., (2018), acrescentam que apesar de muito aceite esta prática, não há consenso nem relativamente ao medicamento adequado, nem à dose e duração da terapêutica e verificaram casos de resistência antibiótica por *Streptococcus viridans*, mesmo utilizando antibioterapia profilática em dose única (a duração de profilaxia mais comum na cirurgia ortognática), salientando a importância da ponderação na prescrição. Outros autores consideram que o seu benefício está confirmado por vários estudos, avançando ainda com escolhas de antibióticos como a cefazolina (como melhor escolha comparativamente à penicilina e clindamicina), penicilina, amoxicilina, amoxicilina com ácido clavulânico, ampicilina, cefuroxima e clindamicina (nos pacientes alérgicos à penicilina ou cefalosporinas), para profilaxia na cirurgia ortognática (Davis et al., 2017).

De um modo geral, os estudos assumem que os antibióticos pré-operatórios podem reduzir situações de infecção cirúrgica local, contudo na maior parte deles não existem ainda evidências sobre o regime terapêutico a adotar nem se existirá benefício em optar por uma terapia a longo prazo. No entanto, vários autores analisados por Blatt & Al-Nawas, (2019), concordam que os tratamentos por períodos prolongados não são

benéficos nem recomendados. A confirmar estas posições Davis et al., (2017), concluíram que a utilização de cefazolina e cefalexina nos três dias seguintes ao procedimento cirúrgico, em contraposição com apenas um dia, diminuiu significativamente as taxas de infecção cirúrgica local. No entanto, também eles colocam em questão se esses benefícios compensarão os riscos deste regime prolongado.

Aspetos normalmente relevantes para o aumento do risco de infecção cirúrgica local como a idade do paciente, o género, associação de comorbilidades que afetem o sistema imunitário, medicação imunossupressora ou ser fumador, não demonstraram correlação com o incremento do risco de infecção na situação da cirurgia ortognática. Por outro lado, osteotomias mandibulares, cirurgias com longa duração e bimaxilares, foram identificados sim como fatores de risco para infecção local (Davis et al., 2017).

Abcessos

No momento em que os tecidos periapicais são afetados por um processo patológico e é formado um abscesso, o tratamento recomendado pela literatura é a sua drenagem, por excisão do mesmo, ou a própria exodontia do dente (Patait et al., 2015).

O abscesso periapical, a pericoronarite e o alvéolo seco não são contempladas como necessitadas de antibioterapia (Yousuf et al., 2016).

A utilização de antibióticos nestas situações, assume apenas a função de coadjuvante do tratamento, na tentativa de diminuir quer o edema, quer a dor, ou a própria disseminação da infecção para órgãos vitais (Patait et al., 2015).

Mesmo em patologias periodontais crónicas, a sua prescrição não é recomendada, a não ser nos casos em que a drenagem ou desbridamento não são possíveis ou quando o distúrbio sistémico já seja uma realidade (Patait et al., 2015).

3.4 – Benefícios e riscos da utilização de antibióticos

A utilização de qualquer medicamento está associada à ocorrência de reações, quer seja a resolução do motivo que levou à instituição da terapia, prevenção da disseminação e/ou diminuição da probabilidade de complicações graves (Fouad et al., 2017), quer, por

exemplo, o surgimento de uma resposta prejudicial e não desejada apesar das doses corretamente instituídas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento – reação adversa (Blumenthal et al., 2019).

Quando falamos em efeitos adversos, falamos de infecções secundárias, perturbações gastro-intestinais, reações de toxicidade ou mesmo alergia aos antibióticos (Marchionni et al., 2017). Pela importância desta última como resultado da administração de antibióticos, foi reservado um capítulo específico para desenvolvimento deste tema.

Relativamente aos efeitos adversos restantes, resultantes do uso de antibióticos, devemos salientar que esses podem ter um caráter imediato e a curto prazo, ou a longo prazo. Sintomas como náuseas, vômitos e/ou diarreia enquadram-se no primeiro grupo, enquanto as repercussões na diversidade bacteriana e a resistência a antibióticos surgem a longo prazo (Menon et al., 2019). Fouad et. al., (2017), salienta ainda as cólicas abdominais, por alteração da flora intestinal.

O impacto de tratamentos com antibióticos não se reduz ao surgimento de bactérias resistentes ao mesmo, fruto do uso destes em tratamentos a curto prazo. Está também associado à perturbação da homeostasia do microbioma saudável, alterando o seu metabolismo, a absorção de vitaminas e outros nutrientes e facilitando, por exemplo, o crescimento excessivo de leveduras e *Clostridium difficile*, com consequências na diversidade bacteriana, na suscetibilidade a infecções futuras e na própria resistência a antibióticos (Menon et al., 2019).

A utilização racional e segura deste grupo terapêutico deve ser fundamentada com conhecimentos relativos a alguns efeitos que advêm da toma dos mesmos. Teratogenicidade, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, são alguns deles (Brigantini et al., 2016).

Como meio de prevenir efeitos teratogénicos a escolha dos antibióticos deve incidir nos que se enquadrem na categoria B da classificação da teratogenicidade, ou seja, aqueles em que os estudos em reprodução animal não demonstraram risco para o feto, apesar de não haverem estudos em mulheres grávidas, ou os estudos demonstraram efeitos adversos

em reprodução animal, mas não diminuição da fertilidade, mas o mesmo não foi confirmado nas mulheres no primeiro trimestre de gravidez (e não há evidência nos outros trimestres). Deste modo, cumprem o critério considerando-se seguros, a amoxicilina, a ampicilina, a clindamicina, a azitromicina e a cefalexina (Brigantini et al., 2016).

De modo a evitar hepatotoxicidade, existe por vezes a necessidade de controlar a função hepática através de análises sanguíneas frequentes e evitar tratamentos por mais de quatorze dias seguidos. Esta consequência ocorre mais frequentemente em homens, pessoas com mais de 65 anos e/ou pessoas com insuficiência hepática já diagnosticada (Brigantini et al., 2016).

Os pacientes insuficientes renais crónicos (IRC) requerem atenção especial pelo risco de complicações nefrotóxicas, e mesmo essas variam perante uma doença crónica controlada ou não. Neste último caso, implica muitas vezes um contato prévio com o médico nefrologista assistente e a monitorização do hemograma, coagulação e pressões arteriais. Nos casos mais graves de doentes submetidos a hemodiálise, há que contar com o risco aumentado de infeção e hemorragia (pela toma de heparina). Assim, são normalmente prescritos antibióticos como: penicilina, amoxicilina, clindamicina ou azitromicina (os dois últimos, em casos de alergia à penicilina) (Brigantini et al., 2016).

Contudo, nem tudo são aspetos negativos. Esta classe importante de medicamentos acarreta também importantes benefícios, desde que bem utilizados, como a prevenção de infeções, a resolução destas quando existem, o controle da disseminação da doença e a minimização de complicações críticas (Fouad et al., 2017).

No caso específico da utilização de amoxicilina versus amoxicilina com ácido clavulânico, o antibiótico utilizado na maior parte das vezes no contexto da cirurgia oral, vários estudos confirmaram que a utilização deste último está mais associada a um maior risco de efeitos adversos. Contudo, concluíram também que o uso da amoxicilina isoladamente não tem impacto significativo na diminuição do risco de infeção pós-operatória (Menon et al., 2019).

Assim, é cada vez mais importante que a utilização de antibioterapia seja baseada em evidências e que estas partam de uma avaliação não só da eficácia de um antibiótico

específico, como também dos seus possíveis efeitos adversos, incluindo a possibilidade de resistência (Menon et al., 2019).

3.5 – Resistência bacteriana

A ocorrência de infecções, mesmo em situações em que foi implementada a antibioterapia, pode ser significado da presença de estirpes bacterianas resistentes ao antibiótico instituído (Menon et al., 2019). A resistência refere-se assim, à falta de resposta de um microrganismo a um determinado antibiótico mesmo com este em concentrações superiores às conseguidas nos tecidos e no sangue (Andrade, 2014).

O aumento das resistências aos antibióticos verificado na população e as reações adversas a nível individual, são critérios a ter em conta na tomada de decisão relativamente à prescrição ou não de antibioterapia (Arteagoitia et al., 2016).

O domínio de conhecimentos relativos aos efeitos secundários negativos, consequência da utilização de antibióticos em medicina dentária, terá impacto significativo quer na prescrição excessiva destes medicamentos, quer na própria especulação sobre o tratamento com antibióticos (Menon et al., 2019).

Segundo Taub et al., (2017), o aumento da resistência a antibióticos a que temos assistido está intimamente relacionado com o seu uso excessivo e inadequado, mas vários são os autores que consideram que o uso incorreto dos antibióticos, na génese dessa resistência, advém de posições como o instituir a administração de antibioterapia em pacientes sem infecções bacterianas, o seu uso por períodos prolongados desnecessariamente, e a própria opção de prescrição de agentes de amplo espectro ou uso de múltiplos agentes, quando não existe indicação para tal (Katzung et al., 2017).

Segundo a Direcção Geral da Saúde, (2014), o surgimento das resistências tem lugar por uso desnecessário, inadequado ou prolongado dos antibióticos. Patini, (2020), associa a problemática da resistência bacteriana a outras causas além das referidas, vinculando a automedicação pelo paciente sem vigilância médica, os tratamentos de curta duração ou

a interrupção precoce do tratamento, quer pelo mal entendimento do tratamento, quer pelo custo do medicamento.

Sabe-se que a resistência aos antibióticos pode ser inata ou adquirida, e pode ter origem numa mutação ou ser transferível. No caso da mutação, ocorre espontaneamente, aquando da replicação do DNA e depois é reproduzida (Andrade, 2014). Relativamente à resistência transferível, existem principalmente três formas básicas dessas resistências se desenvolverem, nomeadamente:

- a) Pela transferência de bactérias interpessoal;
- b) Pela transferência dos próprios genes de resistência entre as bactérias;
- c) Pela transferência desses genes de resistência entre os transpósons – segmentos de DNA do interior das bactérias (Rang et al., 2016).

Outro aspeto a considerar é a existência de quatro mecanismos bioquímicos no desenvolvimento de resistência aos antibióticos: através da produção de enzimas que inativam o fármaco (a título de exemplo, as beta-lactamases a inibirem a penicilina); por alteração nos locais de ligação dos fármacos (também ocorre relativamente à penicilina); pela diminuição da apreensão do fármaco pela bactéria (exemplo das tetraciclina) e/ou por alteração das vias enzimáticas (Rang et al., 2016).



Figura 6 – Os quatro mecanismos bioquímicos na génese do desenvolvimento de resistências aos antibióticos (Adaptado de Rang et al., 2016).

No entanto, o tipo de resistência mais importante, é o que tem origem na inativação dos antibióticos beta-lactâmicos, pelas enzimas beta-lactamases, que clivam o anel beta-

lactâmico das penicilinas e cefalosporinas, de acordo com a sua preferência (Rang et al., 2016).

A título de exemplo, é de salientar o caso do *Staphylococcus aureus*, que é, como referido anteriormente, um agente colonizador da cavidade oral muito associado a várias doenças pela capacidade de integrar o material genético de outros microrganismos, aumentando assim quer a sua virulência, quer a sua resistência a antimicrobianos. É considerada a principal espécie bacteriana com capacidade de produzir enzimas beta-lactamases por alguns autores, pois libertam as enzimas (da bactéria) para o meio circundante onde se encontra o antibiótico, inativando-o (Lazarte et al., 2019).

Esta capacidade de se adaptar aos antibióticos deu origem, na década de 1960, ao *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), o que significou maior dificuldade no combate às infeções, mais custos para o sistema de saúde e uma preocupação maior por parte dos profissionais de saúde relativamente ao tratamento a instituir nestes pacientes que não respondem ao habitual (Lazarte et al., 2019).

A bacteriemia por *S. aureus* apresenta taxas de mortalidade entre 20 a 40%, nos 30 dias após a infeção em países desenvolvidos e, quando associada à diabetes mellitus, a taxa aumenta, uma vez que esta favorece a disseminação do agente patogénico (Lazarte et al., 2019).

As bactérias G- também possuem a capacidade de produzir beta-lactamases e atuar de modo semelhante aos estafilococos ou, por outro lado, podem manter-se ligadas à parede celular, impedindo que o antibiótico tenha acesso aos locais-alvo da membrana (Rang et al., 2016). Mas não são as únicas. Cerca de 25% das estirpes de *Prevotella* e *Porphyromonas*, também são consideradas com esta capacidade, assim como algumas espécies de *Streptococcus*, como os *S. mitis*, *S. sanguinis* e *S. salivarius*, membros do grupo *S. viridans* (intimamente relacionado com a EB) (Miloró et al., 2004). Isto demonstra a preponderância do tema e da necessidade de evitar o seu desenvolvimento o máximo possível.

Quantificar resistências é difícil uma vez que depende quer da população, quer da forma como o tratamento é realizado. Contudo, Taub et al., (2017), estima resistências à penicilina e clindamicina na ordem dos 20%, e menos comuns às cefalosporinas e fluoroquinolonas (constituindo opções terapêuticas), pelo que defende que, em casos de resistência, a instituição do tratamento deve ser orientada pelos resultados da cultura.

Para muitos autores, o diagnóstico bacteriológico deveria ser realizado antes de qualquer instituição desta terapêutica e eventualmente testes de sensibilidade aos antibióticos também. Esta prática levaria a prescrições mais apropriadas, uma vez dirigidas especificamente aos microrganismos envolvidos na infeção. Contudo não acontece constituindo, cada vez mais, um motivo de alarme (Menon et al., 2019).

Técnicas como o sequenciamento de genes 16S rRNA, já referidas no primeiro capítulo a título de identificação dos microrganismos que compõem o microbioma oral, permitem uma vez mais uma análise precisa do perfil bacteriano presente, o que terá impacto nas estratégias de tratamento implementadas em cada situação específica, evitando o uso de antibióticos inespecíficos/de largo espectro (Menon et al., 2019).

4. DOENTES DE RISCO COM NECESSIDADE DE PROFILAXIA EM CIRURGIA ORAL

4.1 - Pacientes medicamente comprometidos ou pacientes imunodeprimidos

A análise do paciente como um todo, perante qualquer tratamento que o médico dentista se disponha a fazer, deve ser condição básica no seu dia-a-dia. Essa avaliação, realizada a partir da história clínica, deve incluir a compreensão da condição do sistema imunológico do paciente, de modo a identificar possíveis situações de comprometimento do mesmo. Assim, e sabendo que determinadas condições médicas têm repercussões a esse nível, o profissional deve estar atento a casos como: diabetes mellitus, doentes medicados com corticosteroides, doentes com cancro, desnutridos, com alcoolismo ou insuficiência renal crónica (IRC) (Miloró et al., 2004).

A diabetes mellitus é a condição que mais comumente compromete o sistema imunitário. Quer pelo normal defeito de migração dos leucócitos (que não migram eficazmente para o local de infecção para o combater), quer por um fluxo sanguíneo mais reduzido nos pequenos vasos, tem-se apresentado como significativo fator de redução das resistências do hospedeiro, aumentando a suscetibilidade deste para infecções odontogênicas. O problema na cicatrização destes pacientes ocorre, não por serem diabéticos, mas sobretudo nos casos da diabetes se encontrar descompensada. Todas as fases da cicatrização de feridas são afetadas, além do próprio sistema imunológico, incluindo a função de células como os neutrófilos e linfócitos e os mecanismos de quimiotaxia e fagocitose anteriormente referidos. É a existência de glicose em quantidades descontroladas no sangue que altera a permeabilidade dos glóbulos vermelhos, alterando a permeabilidade nos pequenos vasos sanguíneos dos tecidos no local da ferida cirúrgica. A liberação do oxigênio da hemoglobina fica comprometida, culminando num déficit de nutrientes e oxigênio e, portanto, na isquemia da ferida e num menor aporte de células necessárias ao processo de cicatrização do local. Aumenta assim a probabilidade de infecção (Miloró et al., 2004).

No caso dos doentes medicados com corticosteroides, para o tratamento de doenças como asma, autoimunes, de pele, cânceros e outras situações inflamatórias, e cujo número tem aumentado significativamente com o evoluir da medicina, assiste-se a uma diminuição da sua resposta imunológica devido ao efeito dos corticosteroides sobre as membranas das células imunocompetentes (inibe o funcionamento destas). Os doentes transplantados são exemplos de pessoas tratadas com corticosteroides, assim como outros imunossuppressores, de modo a prevenir a rejeição do órgão em questão (Miloró et al., 2004).

A ocorrência de cancro é normalmente associada à existência de algum defeito no sistema imunológico do paciente, pelo que o médico dentista deve sempre ter em mente essa limitação. Além disso, são pessoas muitas vezes submetidas a tratamentos de quimioterapia, logo, com sistemas imunitários debilitados pois esta terapêutica suprime não só as células cancerígenas, como as do sistema imunológico e interfere na produção de DNA e RNA e, portanto, na divisão celular e síntese de proteínas. Outra consequência para a cicatrização das feridas, tem a ver com a neutropenia resultante destes tratamentos.

Na presença desta assiste-se a uma fase inflamatória mais prolongada. Também comum nas situações de cancro é a realização de radioterapia. Os danos teciduais decorrentes deste tipo de tratamento ocorrem quer numa fase aguda, quer tardiamente, tendo estes um efeito permanente e diretamente proporcional à quantidade de radiação aplicada. Assim, perante um doente previamente submetido a este tipo de tratamentos, há que prever a iminência de complicações na cicatrização pós cirurgia, como deiscências ou cicatrizações lentas e incompletas, devido a uma resposta inflamatória ineficaz, com consequente necrose de tecidos (Miloró et al., 2004).

Deste modo, pelo período mínimo de um ano, os cuidados a estes doentes devem ser redobrados dado serem considerados imunocomprometidos (Miloró et al., 2004).

De entre os doentes com resposta imunológica comprometida, temos ainda os infetados com imunodeficiência humana (HIV) em estadios avançados e fazendo medicação imunossupressora, os quais podem ver acrescido o risco de infeção das suas feridas. Medicamentos mais recentes, como a ciclosporina, não têm tanto impacto na velocidade e qualidade da cicatrização como os corticosteroides e a prednisolona, que inibem a reação inflamatória do paciente. Contudo é sempre necessária especial atenção (Miloró et al., 2004).

Curiosamente, no que respeita à infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a sua relação com a diminuição da resistência dos hospedeiros e predisposição a infeções odontogénicas, apesar de antagonico, os autores referem que esta condição não parece potenciar as infeções odontogénicas. Isto porque, o HIV apenas danifica as células B (estas sim, responsáveis por combater as bactérias extracelulares relacionadas com as infeções) numa fase inicial da doença, passando depois a atingir as células T (Miloró et al., 2004).

Uma das questões a ter em conta são as interações que os antibióticos podem desenvolver com a medicação crónica do paciente. Frequentemente ocorre e pode culminar com alterações na biodisponibilidade e metabolismo de um ou de outro, ou de ambos (Blatt & Al-Nawas, 2019). Além disso as alterações fisiológicas que infeções graves podem provocar num organismo, podem levar ao desequilíbrio de doenças sistémicas como a diabetes, hipertensão arterial, doença renal e outras doenças cardíacas pelas exigências

que representam sobre escassas reservas do paciente (por exemplo a febre a desencadear situações de desidratação pelo aumento de necessidades metabólicas e perda de líquidos que provoca) (Miloró et al., 2004).

Além dos critérios implicados na decisão de prescrição de antibióticos profilaticamente, referidos em capítulos anteriores e respeitantes às características do grupo medicamentoso, Blatt & Al-Nawas, (2019), alerta também para alguns fatores relacionados com o hospedeiro que assumem importância nesta decisão, alguns coincidentes com os que acabámos de analisar, como as situações oncológicas, onde tratamentos prévios como a quimioterapia constituem uma preocupação. Chama ainda a atenção por exemplo para o mau estado nutricional, ser fumador e/ou ter outras alterações do sistema imunológico.

Pacientes com maior risco de infeção, pela sua condição de saúde já comprometida, têm maior tendência a desenvolver quadros infecciosos e mais difíceis de resolver portanto, beneficiarão da profilaxia antibiótica (Blatt & Al-Nawas, 2019).

Outro aspeto a considerar, parece ser o fator idade. Nesta fase da vida a cicatrização é mais prolongada devido à degradação vascular, com consequente diminuição da perfusão sanguínea, e ao declínio do metabolismo, com acumulação de radicais oxidativos livres que prejudicam as enzimas fundamentais à manutenção da integridade da pele e composição da mucosa (Miloró et al., 2004).

Pacientes com IRC apresentam também o seu sistema imunológico comprometido, pelo que a suscetibilidade para desenvolver quadros de infeções aumenta. Esta característica está relacionada com uma produção e função deficiente quer dos neutrófilos, quer dos linfócitos. A utilização de medicamentos, nomeadamente antibióticos, deve ser ponderada e evitada sempre que possível, especialmente no caso da penicilina e cefalosporinas, havendo diversas situações em que é necessário inclusive fazer um ajuste das dosagens prescritas (Miloró et al., 2004).

4.2 – Pacientes com risco de EB

A EB é uma doença infecciosa, de origem bacteriana, relativamente rara, responsável por complicações graves e que mesmo atualmente mantém uma morbidade e mortalidade significativas. Apresenta uma incidência de 9 em cada cem mil pessoas, a qual não diminuiu nos últimos trinta anos. De notar que se tem assistido a um aumento do número de casos quer em pessoas sem os fatores de risco habitualmente identificados, quer em idosos, com mais comorbilidades associadas e quadros clínicos mais graves. Assumem-se agora novos fatores que poderão constituir risco para EB, nomeadamente a degeneração valvular consequente da idade, tratamentos de hemodiálise, utilização de drogas intravenosas e comorbilidades associadas como a diabetes mellitus e doenças imunossupressoras (Melo et al., 2017).

As primeiras associações entre procedimentos cirúrgicos e ocorrência de EB, surgiram em 1885 por Osler, o qual alertou para a possível relação entre bacteriemia e endocardite. Desde então, protocolos terapêuticos preventivos da EB têm sido desenvolvidos, nomeadamente pela American Heart Association (AHA) e pela “Sociedade Europeia de Cardiologia” (ESC) (Fernández et al., 2018), no sentido de orientar os profissionais de saúde nas tomadas de decisão e na compreensão da gravidade de tal condição médica (Habib et al., 2015).

Duas condições são identificadas como fatores que aumentam significativamente o risco de desenvolvimento da EB: a bacteriemia e condições cardíacas consideradas de alto risco (AHA, 2017).

A AHA estratificou o risco de desenvolvimento de EB, definindo doentes de baixo, moderado e alto risco de morbidade e morte por EB. As atualizações mais recentes das guidelines identificam apenas estes últimos como tendo indicação para profilaxia antibiótica perante a realização de determinados procedimentos dentários (também definidos e apresentados no seguimento deste tema) (Fouad et al., 2017).

São então considerados doentes de alto risco para EB, devendo fazer profilaxia em situação de tratamentos dentários de alto-risco e segundo as normas mais recentes da AHA, os doentes:

1. com prótese valvular ou material protésico de reparação valvular;
2. com história de EB prévia;
3. com cardiopatia congênita
 - a. cianótica
 - b. corrigida com material protésico (nos primeiros 6 meses pós cirurgia)
 - c. por toda a vida, nos casos em que foi corrigida, mas manteve shunt residual ou regurgitação valvular;
4. transplantados cardíacos com doença valvular.

Em todos os casos, tratam-se de Nível de evidência C, grau de recomendação IIa (Habib et al., 2015).

A instituição de terapêutica profilática nestes pacientes, em contexto de cirurgia oral, visa evitar a migração e fixação de bactérias no endocárdio e válvulas cardíacas de pessoas que têm condições cardíacas a isso predisponentes, microrganismos esses resultantes da bacteriemia transitória que surge na sequência de tratamentos dentários invasivos, como referido (AHA, 2017).

Segundo as normas da DGS, (2012), existem critérios para decisão sobre a instituição ou não de profilaxia antibiótica em pessoas com essa suscetibilidade. Assim, e no que diz respeito à área da medicina dentária, o primeiro critério é tratar-se de procedimentos de elevado risco, como qualquer procedimento dentário que envolva a manipulação do tecido gengival ou região peri-apical, ou em que haja perfuração da mucosa oral (Nível de evidência C, grau de recomendação IIa).

Relativamente ao protocolo, os mesmos devem ser administrados em dose única e 30 a 60 minutos antes do início do procedimento e o antibiótico a administrar deve ser eficaz contra *Streptococcus* do grupo *viridans* (Nível de evidência C, grau de recomendação IIa), (DGS, 2012) e *Enterococcus faecalis* (Crader & Varacallo, 2020), e de acordo com a tabela seguinte, onde se apresentam as recomendações gerais e as alternativas para casos de ser impossível a administração do medicamento por via oral e/ou na existência de alergia à penicilina.

Tabela 1 - Profilaxia antibiótica da EB, para procedimentos dentários invasivos, em pacientes de alto risco. (Adaptado da norma 006/2012 da DGS).

Grupo de pacientes	Antibiótico	Adulto	Criança*	Via
Oral	Amoxicilina	2 g	50 mg/kg	PO***
Impossível via oral	Ampicilina	2 g	50 mg/kg	IM/IV ***
	Ou Cefazolina/Ceftriaxone	1 g	50 mg/kg	
Alergia à penicilina ou ampicilina (via oral)	Cefuroxima**	1 g	40 mg/kg	PO
	Ou Clindamicina	600 mg	20 mg/kg	
	Ou Azitromicina/Claritromicina	500 mg	15 mg/kg	
Alergia à penicilina ou ampicilina (impossível via oral)	Cefazolina**/Ceftriaxone**	1 g	50 mg/kg	IM/IV
	Ou Clindamicina	600 mg	20 mg/kg	

*Nas crianças a dose máxima é a recomendada para o adulto

**Em doentes com antecedentes de anafilaxia, urticária ou angioedema, por penicilina ou ampicilina, não devem ser administradas cefalosporinas

***PO – Peros; IV – intravenoso; IM - intramuscular

Caso a toma do antibiótico não tenha ocorrido previamente ao procedimento deverá realizar-se no máximo até duas horas decorridas do mesmo (Fouad et al., 2017)g.

Situações em que o paciente está medicado previamente com antibioterapia para outra finalidade, a profilaxia mantém-se recomendada, contudo, a indicação é optar por um antibiótico de um grupo diferente. A clindamicina, a azitromicina ou a claritromicina são alternativas com indicação. Outra opção é adiar o tratamento cirúrgico para, no mínimo, 10 dias após o término do tratamento em curso (Fouad et al., 2017).

Microrganismos como *Streptococcus* encontram-se, em situações de EB, numa percentagem de cerca de 56,4%, *Staphylococcus*, 24,9%, seguidos de G- (5,7%), daí a importância do antibiótico ser eficaz sobre estes, que se manifestam maioritariamente (Brigantini et al., 2016).

Quando falamos de procedimentos dentários que representam elevado risco, em doentes considerados de alto risco – procedimentos invasivos, e daqueles que podem constituir

dúvida, mas que não têm indicação para profilaxia – procedimentos não-invasivos, falamos especificamente dos procedimentos esquematizados na figura seguinte, e de acordo com a norma 006/2012 da DGS.

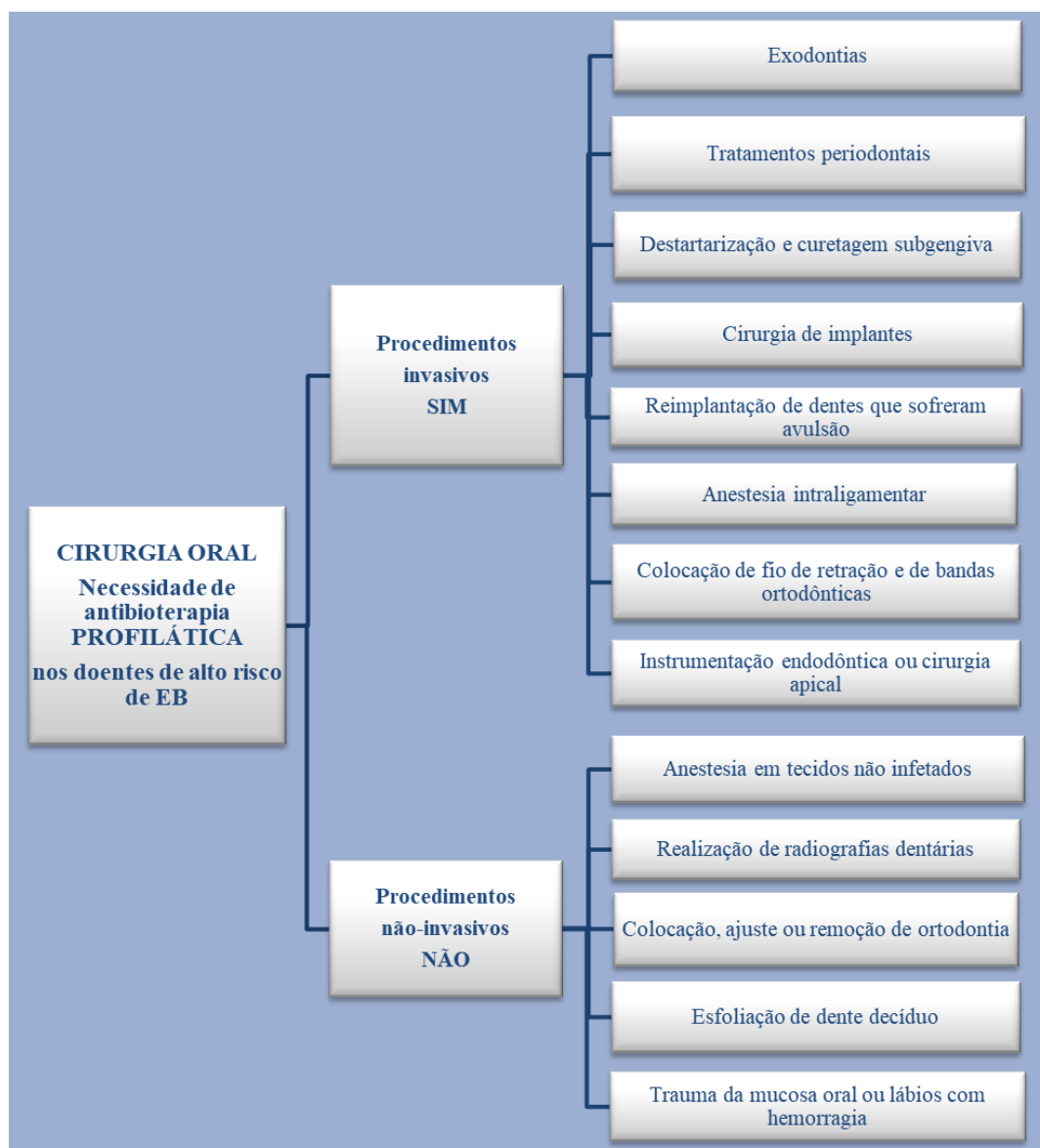


Figura 7 - Esquema representativo dos procedimentos invasivos e não-invasivos, para decisão de necessidade ou não de profilaxia antibiótica, nos doentes de alto risco de EB (Fernández et al., 2018).

Por outro lado, alguns autores consideram que não há evidência científica concreta de que uma bacteriemia transitória, resultante de um procedimento dentário, possa constituir um fator de risco direto para o aparecimento de endocardite bacteriana, chegando mesmo a equiparar a bacteriemia resultante de um procedimento dentário invasivo, à atingida em procedimentos não invasivos, inclusive os relacionados com a prática de higiene oral, e questionando a real necessidade de indicação profilática (Fernández et al., 2018).

Esta opinião é partilhada pelas normas da DGS, (2012), que acrescentam que a profilaxia apenas previne um número mínimo de casos de EB resultantes dos procedimentos dentários invasivos, e que o risco que a instituição dessa profilaxia representa em termos de reações alérgicas e promoção de resistências bacterianas, é maior do que o benefício a que conduz (salvo situações de muito elevado risco). Prova disso foram os resultados obtidos aquando da avaliação da redução na prescrição de antibióticos em 78%, resultante de alterações nas normas instituídas, e que não teve repercussões substanciais no número de casos ou mortes por EB. A DGS considera inclusive que a prática de uma ótima higiene e saúde oral constituem maior peso na redução da bacteriemia e, portanto, do risco de EB.

Assim, a utilização de antibioterapia profilática por si só, não parece ter eficácia e indicação comprovadas para os autores que, pelo contrário, atribuem maior importância à saúde periodontal na prevenção da EB (Fernández et al., 2018).

Em última instância, o parecer do cardiologista que acompanha e conhece melhor que ninguém a situação clínica e as fragilidades/riscos cardíacos do paciente, deve imperar na decisão do médico dentista sobre instituir ou não tratamento profilático com antibiótico (Fernández et al., 2018).

4.3 - Pacientes com prótese articular

As disfunções temporomandibulares envolvem um conjunto de sinais e sintomas relativos aos músculos da mastigação, à articulação temporomandibular (ATM), ou ambas. Implicam inicialmente tratamento clínico, para alívio de sintomas como a dor, limitação da função, diminuição da inflamação e até prevenção de lesões estruturais e contenção da progressão da doença. No entanto, quando os objetivos não são alcançados por esta via, o caminho da cirurgia deve ser considerado (Ferreira et al., 2014).

Existem várias opções de abordagem cirúrgica, passando pela artroscopia, à lavagem articular, à restauração do disco articular e terminando na substituição da articulação. Contudo direcionamo-nos neste estudo mais para a substituição da ATM por próteses totais articulares, dadas as implicações que dela decorrem e se enquadram neste estudo, como a necessidade de profilaxia antibiótica.

A anquilose da ATM, é uma das condições médicas que implica tratamentos que podem ir desde a interposição de um retalho, a partir do músculo temporal, à colocação de próteses articulares totais, pelas limitações e sintomas que a patologia implica no paciente e pela disfunção e destruição que pode provocar no côndilo mandibular e/ou na fossa glenóide (Scheffer et al., 2013).

Basicamente a anquilose da ATM consiste numa fusão intracapsular do complexo formado pelo disco com o côndilo, à superfície articular do osso temporal, implicando uma adesão do tipo fibroso entre a fossa glenóide e a eminência articular. A anquilose pode ser classificada em verdadeira (intracapsular) ou em pseudoanquilose. A verdadeira é normalmente consequência de trauma ou infeção, mas pode também estar associada a neoplasias, artrite reumatoide ou a complicações de uma cirurgia, e diz respeito a adesões fibrosas ou ósseas na superfície da ATM. O seu tratamento implica cirurgia. A pseudoanquilose, por sua vez, é resultado de desordens musculares, ósseas, a nível neurológico ou mesmo psiquiátrico (Scheffer et al., 2013).

Normalmente é acompanhada de sintomas como a incapacidade de abertura da boca, assimetrias faciais ou micrognatia, que dependem quer da idade do paciente, quer do tempo de evolução da situação (Scheffer et al., 2013).

As indicações para reconstrução total da ATM, utilizando prótese total, relacionam-se fundamentalmente com situações de disfunção e/ou destruição desde a articulação do côndilo à fossa glenóide (Scheffer et al., 2013).

A prótese total da ATM consiste em dois componentes, um que substitui a fossa mandibular e outro a cabeça da mandíbula (Ferreira et al., 2014).

A substituição total da ATM, por uma prótese articular faz com que estes pacientes passem a ser considerados com um risco aumentado de desenvolver infeção decorrente de um tratamento dentário invasivo, pelo risco que estes apresentam de desenvolvimento de infeções hematológicas no local da prótese. Isto justifica que, a par dos doentes com problemas cardíacos (como referido anteriormente), as recomendações de profilaxia

antibiótica prévia a procedimentos dentários se estenda aos portadores de próteses articulares, (Ashraf F. Fouad et al., 2017).

Neste sentido, constitui um problema significativo no campo da cirurgia oral e maxilofacial pelo grande desafio que representa o seu tratamento (Scheffer et al., 2013) e face à escassez de artigos científicos relacionados com o procedimento cirúrgico de colocação de prótese na ATM, fazendo com que seja recomendada precaução adicional na sua realização (Ferreira et al., 2014).

Perante esta realidade, várias associações, de entre as quais a American dental association (ADA) e a Academia americana de cirurgiões ortopédicos (AAOS) têm investigado esta questão e, desde 2009, a última referida divulgou um comunicado onde recomenda a profilaxia antibiótica em doentes submetidos a substituição total de ATM, perante quaisquer casos de procedimentos invasivos dos quais possa resultar bacteriemia (Fouad et al., 2017).

Em 2014 foram revistas as diretrizes pela ADA, publicadas em 2015, onde concluíram não haver relação direta entre procedimentos invasivos na área da cirurgia oral e infeção articular. A profilaxia antibiótica nestes pacientes passou a não ser recomendada no contexto de procedimentos odontológicos. Contudo, sempre sujeito a uma análise crítica por parte do médico dentista relativamente às circunstâncias da realização da cirurgia e aos riscos associados ao uso repetido de antibióticos (nomeadamente situações de anafilaxia, desenvolvimento de resistência ou ocorrência de infeções oportunistas como *Clostridium difficile*) (Fouad et al., 2017).

Mais recentemente, em 2017, estas conclusões foram novamente reforçadas pela American Dental Association Council, pelo grupo de trabalho de profilaxia antibiótica (Fouad et al., 2017).

Perante isto, e de uma forma sistematizante, a figura seguinte identifica alguns dos doentes e dos procedimentos, foco de atenção da comunidade científica, no que respeita à recomendação, ou não, da profilaxia em cirurgia oral, pelos mais diversos motivos como atrás exposto.

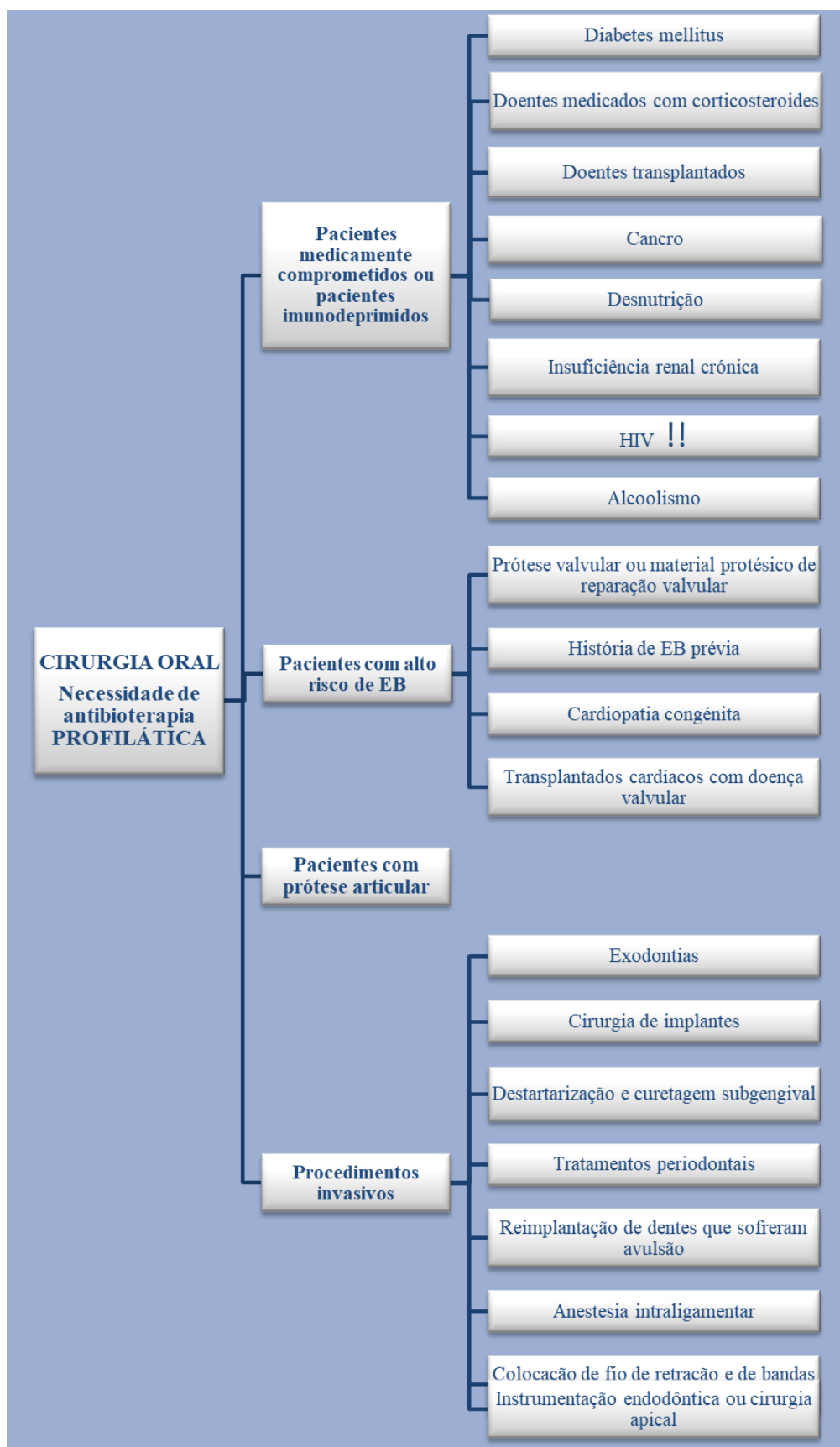


Figura 8 - Situações de risco, com necessidade de profilaxia antibiótica, em cirurgia oral (Adaptado da norma 006/2012 da DGS; Andrade, 2014).

5. DOENTES COM REAÇÃO ALÉRGICA A ANTIBIÓTICOS

Uma das questões mais importantes aquando da decisão de prescrever um ou outro antibiótico, está relacionada com as reações que o mesmo pode desencadear no paciente. Reações alérgicas de variadas tipologias são comumente referidas como reações adversas aos fármacos (Rang et al., 2016). No caso específico do grupo farmacológico em estudo – os antibióticos-, estes são a causa mais comum de reações que constituem risco de vida, como anafilaxia e reações cutâneas graves (Blumenthal et al., 2019).

Os medicamentos podem desencadear reações adversas (abordadas anteriormente) e reações de hipersensibilidade, por variados mecanismos, sendo que a alergia em si é muitas vezes mal documentada e resulta em prescrições posteriores inadequadas, com o uso inapropriado de antibióticos de largo espectro. Isto representa uma ameaça quer à saúde do paciente, quer à saúde pública no geral (Blumenthal et al., 2019). A base imunológica de algumas reações alérgicas é, na maioria dos casos, inferida pelas características clínicas das reações apresentadas e não comprovada cientificamente (Rang et al., 2016).

As reações de hipersensibilidade constituem cerca de 20% das reações adversas a medicamentos e nem sempre são facilmente diagnosticadas quando o motivo é a administração de antibióticos, uma vez haver outras possíveis causas presentes como viroses ou interações com outros medicamentos. Consistem, na sua grande maioria, em pequenas erupções cutâneas, mas também incluem reações de choque anafilático, reações cutâneas com esfoliação fatal (como no caso da doença Stevens-Johnson - erupção generalizada grave, com afeção do trato gastrointestinal e potencialmente mortal), reações hematológicas (anemia hemolítica, agranulocitose, trombocitopenia, etc.) e danos para o fígado (Blumenthal et al., 2019).

As penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos e monobactâmicos, incluídos no grupo dos betalactâmicos, são os antibióticos mais comumente relatados como motivo de reações de hipersensibilidade. Causam reações do tipo erupção cutânea e urticária (mais frequentemente), sendo as alergias graves propriamente ditas mais raras. Compreende-se a pertinência da abordagem do assunto, dado que as penicilinas e cefalosporinas têm sido

a base da profilaxia antibiótica e, especificamente as primeiramente referidas, são a causa mais comum de anafilaxia como consequência grave de fármacos (1 em cada 50 mil pacientes) (Blumenthal et al., 2019).

Uma reação alérgica a um medicamento diz-se presente quando envolve mecanismos imunológicos, quer por ação de anticorpo quer mediada por células e podem ser, de um modo geral, imediatas ou tardias, de acordo com o momento do início dos sintomas. Indicam também o mecanismo imunológico provavelmente responsável, tratando-se de IgE ou linfócitos mediados por células, respetivamente. As reações alérgicas mediadas por IgE, ou imediatas, ocorrem em menor número, comparativamente às com causa não medicamentosa e não são tão comuns como inicialmente se pensava. Uma consulta especializada e testes parecem prudentes antes que um paciente seja oficialmente declarado como alérgico a determinada substância (Johansson et al., 2004).

As reações alérgicas podem ser:

- 1) Imediatas, ou tipo I - ocorrem no intervalo de minutos até uma hora após a exposição. São geralmente mediadas por anticorpos específicos para o antibiótico (Imunoglobulina E – IgE) e provocam sintomas como: anafilaxia e/ou hipotensão, edema da laringe, dispneia, angioedema ou urticária;
- 2) Reação tardia, ou tipo II – ocorre depois de 72h de administração do fármaco e tem como mediador as IgG. Normalmente provoca um aumento de glóbulos vermelhos e plaquetas na circulação sanguínea;
- 3) Tipo III – se ocorre também depois das 72h, mas acompanhado de IgG e IgM e com lesão nos tecidos e alteração no soro;
- 4) Tipo IV – ocorre após as 72h e é caracterizada por uma dermatite de contato, não considerada alergia propriamente dita;
- 5) Outras/idiopáticas – ocorrem habitualmente após 72h, verificam-se erupções cutâneas do tipo maculopapular e ocorrem em 1-4% dos pacientes que tomam penicilinas e cefalosporinas, não sendo considerada uma verdadeira reação alérgica (Öncü, 2011; Rang et al., 2016).

A anafilaxia, ou choque anafilático, é uma situação de emergência que envolve uma obstrução aguda das vias aéreas, assim como o angioedema, que é o edema da pele ou de

órgãos internos devido ao extravasamento de plasma dos capilares (Rang et al., 2016). Tem um significado variável por todo o mundo. Contudo, de um modo geral, refere-se a uma reação aguda, grave e sistêmica, que implica risco de vida. Os autores recomendam a utilização do termo em situações em que a reação é mediada por um mecanismo imunológico, quer por meio de IgE, de IgG ou pelo sistema de complemento (Johansson et al., 2004). Manifesta-se habitualmente por erupções cutâneas, urticária, edema dos tecidos moles, hipotensão, broncoconstrição e morte (Rang et al., 2016).

No caso das penicilinas, as reações alérgicas são caracterizadas pela ocorrência de choque anafilático em apenas cerca de 0,05% dos pacientes, contudo podem desenvolver a denominada doença do soro (urticária, febre, edemas articular e angioneurótico, prurido intenso ou mesmo comprometimento a nível respiratório), no espaço de 7 a 12 dias após o tratamento; exantemas cutâneos; lesões na cavidade oral; febre, de entre outros (Katzung et al., 2017). As reações que ocorrem com maior frequência, em consequência deste grupo, são as tardias e tem-se verificado um declínio significativo na prevalência de anafilaxia como consequência destes, ao longo do tempo, o que tem sido relacionado quer com alterações na via de administração, quer com o aparecimento de formulações mais recentes e menos alergénicas (Blumenthal et al., 2019).

Casos específicos de reações como broncoespasmos, hipotensão, urticária, edema local, erupção cutânea pruriginosa, que ocorram imediatamente após a administração de penicilinas, assim como história de anafilaxia, representam situações de pacientes com risco acrescido de hipersensibilidade imediata a betalactâmicos, pelo que a sua administração não deve acontecer (Öncü, 2011).

O grupo das cefalosporinas provoca uma sensibilização, podendo desencadear reações de hipersensibilidade semelhantes às resultantes das penicilinas, caracterizadas por anafilaxia, febre, exantema cutâneo, anemia hemolítica, de entre outras. Assim, pacientes com história de anafilaxia à penicilina, apresentam risco acrescido de reagir às cefalosporinas. Apesar disso, sabe-se que existe uma diferença significativa a nível do núcleo químico das cefalosporinas, face às penicilinas, pelo que muitos pacientes toleram as cefalosporinas apesar de alérgicos às penicilinas. As reações cruzadas de alergia entre estes dois grupos ronda o 1% e tem sido mais comum entre penicilinas e

aminopenicilinas, com cefalosporinas mais antigas, pois compartilham cadeias laterais R-1 semelhantes (Katzung et al., 2017).

Por esta mesma razão, se um paciente apresentar história de reação alérgica à penicilina, tipo I, não devem ser administradas penicilinas, cefalosporinas nem carbapenemos. Caso contrário, e não tenha ocorrido nem reação tipo I, nem dermatite tóxica esfoliativa, as cefalosporinas e carbapenemos podem ser utilizadas com precaução (Crader & Varacallo, 2020). Katzung et al., (2017) acrescenta mesmo que pacientes com história de alergia às penicilinas não devem ser medicados com cefalosporinas de primeira ou de segunda geração, enquanto as de terceira e quarta geração podem ser administradas, mas com precaução e, de preferência, mediante vigilância apertada.

A maioria dos eventos adversos resultantes de betalactâmicos reduzem pós remoção do agente agressor, com o tempo. Apesar disso, ocasionalmente aumentam a morbidade e situações crônicas incapacidades ou mesmo casos de morte que não podem ser desprezados (Blumenthal et al., 2019).

Pessoas com reações alérgicas anteriores, devem ser especialmente salvaguardadas, dada a gravidade que a situação pode representar. A história clínica do paciente constitui uma arma fundamental no despiste de possíveis complicações decorrentes da administração de um antibiótico. Assim, é importante perceber se este teve algum episódio anterior de reação a este grupo farmacológico e os sintomas que apresentou, a gravidade, o tempo de duração dos mesmos, se estava a tomar quaisquer outros medicamentos (e quais) e se já teve reações a outro tipo de medicamentos por exemplo (Öncü, 2011). Isto também é importante porque os relatos de reações alérgicas, sobretudo à penicilina, não são confiáveis. Apenas cerca de 1% dos pacientes desenvolve realmente reação. Na dúvida, ou real necessidade de administração deste grupo, existe a possibilidade de realizar o teste cutâneo de avaliação de hipersensibilidade tipo I. Ainda assim, em casos positivos, pode executar-se um processo de dessensibilização, com doses progressivas de penicilina, em casos clínicos em que a sua administração seja fundamental (Katzung et al., 2017).

De salientar ainda, que existe na literatura referência a um registo maior de incidência de casos de alergia no sexo feminino, nos adultos comparativamente com as crianças

(possivelmente pela maior probabilidade de exposição a várias drogas em simultâneo), em pacientes com cancro e em pessoas com HIV/SIDA. Portanto, comorbilidades associadas, alterações renais ou da função hepática e administração simultânea de outros medicamentos parecem aumentar o risco de efeitos adversos (Blumenthal et al., 2019).

6. O MÉDICO DENTISTA E A PRESCRIÇÃO DE ANTIBIÓTICOS

O grupo terapêutico em estudo, pela redução drástica que proporciona da mortalidade e morbilidade associadas a infeções graves, representa uma das intervenções mais importantes na saúde da atualidade. Aliás, a realização de determinados procedimentos cirúrgicos em segurança nem seria possível (Leibovici et al., 2016).

Contudo, a sua utilização, a qualquer nível que seja, implica o domínio de um conjunto vasto de conhecimentos que parecem não ser tão lineares quanto isso, dadas as opiniões tão díspares que se encontram relativamente às indicações da sua utilização. Na generalidade dos médicos dentistas, uma classe profissional com um importante papel ao nível da prescrição desta terapêutica, compreende-se que não esteja facilitada a sua conduta quanto à escolha farmacológica mais indicada pois, por exemplo no contexto da profilaxia não há um consenso nem um protocolo único e inequívoco (RUIZ et al., 2018).

É importante ter noção que, apesar de existirem diferentes protocolos para instituição de antibioterapia, há critérios gerais que não devem ser ignorados, como a dose e a duração adequadas a cada antibiótico e situação clínica (Patini et al., 2020). Assiste-se inadequadamente a uma prescrição excessiva, a períodos de tratamento mais longos do que o adequado (por vezes prescrevem 7 a 10 dias) e com doses de medicamento acima do necessário, e à opção de antibióticos de largo espectro e de “última geração” (Mansour et al., 2018). Não respeitar as indicações, está na origem de muitos casos de resistência bacteriana, o que terá repercussões não só a título individual do paciente, como também em toda a humanidade (Patini et al., 2020).

Por outro lado, a utilização de diferentes protocolos de antibioterapia não estará necessariamente relacionada com a origem da resistência bacteriana mas, para tal, o médico dentista deverá dominar a farmacocinética e farmacodinâmica dos antibióticos

(Patini et al., 2020). Estar alerta para esta questão da resistência não é o único requisito que esta problemática exige. O profissional deve ser dotado de conhecimentos, como relativamente aos agentes causadores mais comuns, e deve basear as suas decisões nas diretrizes existentes, e não no medo e insegurança, pois só assim se alcançará uma uniformização na prescrição dos antibióticos, corretamente fundamentada e segura (Mansour et al., 2018).

O próprio uso indiscriminado deste grupo terapêutico desencadeou o aparecimento de múltiplas espécies resistentes, pelo que se torna cada vez mais fulcral limitar o seu uso às situações com indicação fundamentada (Aparecida et al., 2015).

A sua prescrição, em conjunto com a eliminação da causa, tem sido comprovada como o melhor método a adotar. Por vezes até, os procedimentos de descontaminação local, por si só, demonstram ser suficientes (Andrade, 2014). Neste sentido, se usados indiscriminada e inadequadamente, o risco de provocar mais efeitos nefastos do que benefícios é uma realidade ameaçadora que advém, a nível mundial, da discrepância entre a evidência científica já existente e a prática efetiva (Mansour et al., 2018).

Cabe então, e uma vez mais, aos médicos dentistas a decisão de prescrever antibioterapia profilática ao seu paciente, mediante avaliação fundamentada dos benefícios desta, e perante a história clínica e a complexidade do procedimento cirúrgico, até que disponha de outras evidências científicas (Khouly et al., 2019).

Desde 1980 que não são descobertas/criadas novas classes de antibióticos, pelo que o seu uso em situações estritamente necessárias, de modo seletivo, é cada vez mais premente e apresenta-se como uma responsabilidade implícita na conduta do médico dentista (Yousuf et al., 2016).

III. CONCLUSÃO

A literatura demonstra utilizações inadequadas de antibioterapia, quer relacionado com os conhecimentos, quer por condições sociais, uma vez que uma parte considerável das prescrições advêm da pressão pelo paciente, do receio de incorrer em processos de litígio ou até de más decisões clínicas. Uma sociedade alerta e informada constitui uma exigência extra e implica, muitas vezes, justificações constantes relativamente aos procedimentos adotados, pelo que as decisões devem cada vez mais ser tomadas em consciência e baseadas em evidências.

Cada antibiótico tem princípios de ação específicos, que são fundamentais conhecer e respeitar, de modo à sua utilização ocorrer no intervalo, dose e duração corretos. Só assim contribuiremos o menos possível para o desenvolvimento de resistências bacterianas.

Cabe ao médico dentista a análise profunda da sua conduta, o conhecimento dos seus pacientes e dos procedimentos de risco que executa, com vista a avaliar a necessidade de antibioterapia profilática e tornar essa análise mais racional e fundamentada, selecionando o antibiótico e o esquema terapêutico mais adequados. Só assim se conseguirá melhorar o exercício clínico da medicina dentária e minimizar os riscos económicos e sociais decorrentes desta prática.

Com este estudo foi possível concluir que as infeções odontogénicas englobam, na sua maioria, microrganismos aeróbios, anaeróbios facultativos e anaeróbios, sendo sempre polimicrobianas. No que diz respeito às estirpes propriamente ditas presentes na infeção, as conclusões são controversas pelos diversos motivos identificados, como a divergência de idade dos pacientes estudados, as técnicas utilizadas para tal e a própria severidade das doenças. Contudo *Streptococcus* estão quase sempre presentes e, no caso específico da EB, predominam *S. viridans* e *Enterococcus faecalis*, pelo que os antibióticos recomendados devem ser dirigidos a estas estirpes de microrganismos. Amoxicilina e cefalosporinas ou a clindamicina e azitromicina, nos casos de alergia às penicilinas, assumem maior destaque.

De um modo geral, quando se fala dos tipos de antibióticos recomendados para profilaxia, as indicações relativas à EB estendem-se a praticamente todas as restantes situações, exatamente pela semelhança nas estirpes presentes.

Ainda assim, cada caso é um caso e em cada procedimento cirúrgico específico a indicação de profilaxia não é unânime na comunidade científica.

Nos casos de cirurgias de exodontias simples, de um modo geral é defendido que a profilaxia é desnecessária em pacientes saudáveis e na maioria das situações, uma vez que a sua intenção, que seria de potenciar o conforto pós-operatório diminuindo a dor, pode ser colmatada com a administração de analgésicos proporcionais às queixas e que a situação de bacteriemia resultante é por eles equiparada à resultante de muitos outros procedimentos dentários onde tal não se aplica.

Já nas cirurgias de terceiros molares inclusos, de um modo geral é desaconselhada. No entanto, quando é recomendada, identificam a amoxicilina e a clindamicina como eleitos para controle da dor pós-operatória. Há igualmente quem questione a administração profilática de amoxicilina com ácido clavulânico antes do procedimento, em vez de apenas amoxicilina, apesar de haver registos de maior ocorrência de efeitos adversos aquando da utilização da combinação. Outros há, que apenas enfatizam os insucessos aquando da utilização de amoxicilina sem associação e relacionam a necessidade de prescrição com a experiência do médico dentista e o procedimento em si, alertando para a utilização apenas em casos de necessidade extrema e de trazer mais benefícios do que riscos para o utente.

Nas cirurgias de implantes, além de também controversas as opiniões, de um modo geral, associam a instituição de amoxicilina, em dose única pré-operatória, à diminuição da incidência de casos de perda precoce de implantes, justificando assim a sua utilidade. Relativamente à incidência de infeção, autores reconhecem que a diminui, e daí diminuir os casos de falhas de implantes, enquanto outros desvalorizam os seus resultados pesando por isso as consequências da sua prescrição (como a resistência bacteriana, casos de multirresistência e possíveis interações medicamentosas). Apesar da diversidade nas opiniões relativamente ao protocolo utilizado, no geral são unânimes na toma única e pré-operatória de amoxicilina ou clindamicina (600mg), nos casos de alergia

à primeira. As dosagens de amoxicilina é que variam, encontrando-se indicações de 1, 2 ou 3g.

No que se reporta à utilização de antibioterapia profilática aquando de cirurgias com regeneração óssea guiada, apesar de poucos estudos existentes, conclui-se que a utilização de uma toma única de antibiótico, pré-operatoriamente, resulta numa taxa de infeção baixa.

Relativamente à cirurgia periodontal, o que se consegue concluir é que, face à baixa taxa de infeção detetada, este grupo farmacológico é canalizado para situações de doença periodontal avançada ou quando há comprometimento do sistema imunitário do paciente, quando as cirurgias são prolongadas ou ocorrem em locais com infeção presente. Na especificidade da profilaxia de infeção não são recomendados. É sim valorizada toda uma conduta assética e o controle dos fatores de risco previamente, assim como a habilidade e experiência do médico dentista.

Um outro caso em que a profilaxia tem apresentado evidência científica, mesmo em pacientes jovens e saudáveis, é na cirurgia ortognática. Tema mais uma vez controverso, contudo, com autores a assumirem a sua eficácia na redução de situações de infeção cirúrgica local. Recomendam a toma única pré-operatória, apesar das escassas evidências, mas ponderando os prós e contras da instituição de uma terapia a longo prazo.

Por fim os casos de abscessos. A drenagem cirúrgica é o tratamento de eleição, podendo mesmo culminar na exodontia do dente afetado. Já a antibioterapia profilática não é aconselhada neste âmbito dado que teria apenas a função de coadjuvante. Somente se institui antibioterapia em situações em que o desbridamento não é possível ou existe já envolvimento sistémico.

Um dado objetivo é a indicação de antibioterapia perante um quadro de infeção estabelecida e com repercussões sistémicas, assim como a sua prescrição profilática em pacientes com risco elevado de infeção. Nestas situações, sendo utilizada como profilaxia, a antibioterapia visa reduzir ao máximo a carga bacteriana no local cirúrgico no momento da incisão, de modo a evitar a expansão da infeção e respetivas complicações

implícitas, pelo que a recomendação é que se utilizem antibióticos com ação biológica bactericida.

De um modo geral, as opiniões caminham para a não utilização de profilaxia nos pacientes imunocompetentes, desde que não apresentem riscos de infeção à distância. Prescrever apenas como prevenção de contaminação da ferida cirúrgica e de sequelas pós-operatórias, não se baseia em suporte científico nem em evidências experimentais, sendo até considerada uma atuação inconsistente com os princípios estabelecidos para casos de profilaxia antibiótica.

Um facto é que os médicos dentistas devem evitar a prescrição de antibióticos apenas como forma de alívio da dor pós-operatória e na ausência de sinais de infeção. Eles têm sim o seu valor, mas no tratamento de infeções orofaciais, ou na sua prevenção quando em situações comprovadamente aplicáveis. Na maioria das vezes funciona mais como um adjuvante, do que como um substituto do tratamento em si, ou como forma de segurança perante determinado procedimento menos assético, o que tem vindo a ser desaconselhado.

Entende-se facilmente que, dada a prática comum de prescrição de antibióticos em medicina dentária e a ausência de critérios inequívocos para tal em determinadas situações, se torne difícil a opção por uma decisão clínica precisa, o que justifica as incertezas e as divergências encontradas. Contudo isto levanta sérias preocupações, relacionadas com o uso generalizado de antibióticos e com as consequências disso, nomeadamente o surgimento de reações adversas e bactérias multirresistentes.

Uma decisão racional e fundada só poderá acarretar benefícios quer para o doente, quer para a sociedade na qual estamos inseridos. Cada vez mais o tratamento empírico e indiscriminado, com doses não terapêuticas, deve ser evitado, e isto é conseguido através da otimização e uniformização da informação que chega ao prescritor.

Caminharemos assim para a diminuição da duração das doenças e dos custos sociais e económicos associados, para a limitação das suas repercussões sistémicas e para um menor contributo para o desenvolvimento de resistências. Contudo, parece ainda haver um longo caminho a percorrer até esses objetivos serem indubitavelmente alcançáveis e conseguirmos controlar esta ameaça global.

IV. BIBLIOGRAFIA

- ADA, A. D. A. (2020). Oral Health Topics. *Mars*, 1. <http://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics/medicaid-and-medicare>
- AHA. (2017). What Is Infective Endocarditis? *American Heart Association*, 1–2. https://www.heart.org/-/media/data-import/downloadables/pe-abh-what-is-infective-endocarditis-ucm_300297.pdf?la=en&hash=BA641D001F171C439F1E27DE6C0BD16162E8D5B8
- Andrade, E. D. (2014). *Terapêutica Medicamentosa em Odontologia* (2014) Editora Artes Médicas Ltda & Gerente (3ª ed.), 54-75
- Aparecida, V., Vanessa, D., Duarte, A., & Elias, R. (2015). *Farmacologia Aplicada na Odontologia - Antibiótico*.
- Aravena, P. C., Yatabe, K., Jerez, A., Monardes, H., Groppo, F. C., & Benso, B. (2019). Assessment of the bioavailability of an antibiotic prophylactic protocol in patients undergoing third molar surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 48(11), 1470–1474. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2019.04.006>
- Arteagoitia, I., Rodríguez-Andrés, C., & Rodríguez-Sánchez, F. (2018). Antibiotic prophylaxis habits in dental implant surgery among dentists in Spain. A cross-sectional survey. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 23(5), e608–e618. <https://doi.org/10.4317/medoral.22626>
- Arteagoitia, M. I., Barbier, L., Santamaría, J., Santamaría, G., & Ramos, E. (2016). Efficacy of amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid in the prevention of infection and dry socket after third molar extraction. A systematic review and meta-analysis. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 21(4), e494–e504. <https://doi.org/10.4317/medoral.21139>

- Blatt, S., & Al-Nawas, B. (2019). A systematic review of latest evidence for antibiotic prophylaxis and therapy in oral and maxillofacial surgery. *Infection*, 47(4), 519–555. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01303-8>
- Blumenthal, K. G., Peter, J. G., Trubiano, J. A., & Phillips, E. J. (2019). Antibiotic allergy. *The Lancet*, 393(10167), 183–198. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32218-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32218-9)
- Brigantini, L. C., Marques, G. J., & Gimenes, M. (2016). Antibiotics in dentistry. *Revista UNINGÁ*, 49, 121–127. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007997909110084>
- Costa, J. M. (2000). *Utilização racional dos antibióticos - princípios gerais e regras práticas*.
- Crader, M. F., & Varacallo, M. (2020). Preoperative Antibiotic Prophylaxis. *StatPearls Publishing*. <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199201303260509>
- Davis, C. M., Gregoire, C. E., Davis, I., & Steeves, T. W. (2017). Prevalence of Surgical Site Infections Following Orthognathic Surgery: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial on a 3-Day Versus 1-Day Postoperative Antibiotic Regimen. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 75(4), 796–804. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.09.038>
- DGS. (2012). Profilaxia da Endocardite Bacteriana na Idade Pediátrica. *Norma DGS 006/2012*, 1–9.
- DGS. (2015). Duração de Terapêutica Antibiótica. *Norma DGS 006/2014*, 1–15. <https://doi.org/10.1017/S0195941700062482>
- Direcção Geral da Saúde. (2014). Prescrição de Antibióticos em Patologia Dentária. *Direcção Geral Da Saúde, 064/2011*, 1–13.

- Fernández, E., Reyes, C., Benavides, C., Irrázaval, T., & Padilla, P. (2018). Antimicrobial prophylaxis for transient bacteremia during dental procedures. *Revista Medica de Chile*, 146(7), 899–906. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000700899>
- Ferreira, F. M., Cunali, R. S., Bonotto, D., Farias, A. C. de, & Cunali, P. A. (2014). Total temporomandibular joint alloplastic reconstruction. *Revista Dor*, 15(3), 211–214. <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20140046>
- Fouad, A. F., Diogenes, E. D., Sedgley, A. R., M., C., & Cha, B. Y. (2017). AAE Guidance on the Use of Systemic Antibiotics in Endodontics. *Journal of Endodontics*, 43(9), 1409–1413. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.08.015>
- Fouad, Ashraf F., Chair, Byrne, B. E., Diogenes, A. R., Sedgley, C. M., & Cha, B. Y. (2017). AAE Guidance on Antibiotic Prophylaxis for Patients at Risk of Systemic Disease. *AAE Quick Reference Guide on Antibiotic Prophylaxis 2017*, 1–6.
- Ghorbani, F., Gheibollahi, H., Tavanafar, S., & Eftekharian, H. R. (2018). Improvement of Esthetic, Functional, and Social Well-Being After Orthognathic Surgical Intervention: A Sampling of Postsurgical Patients Over a 10-Year Period From 2007 to 2017. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 76(11), 2398–2403. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2018.04.034>
- Habib, G., Lancellotti, P., Antunes, M. J., Bongiorno, M. G., Casalta, J. P., Del Zotti, F., Dulgheru, R., El Khoury, G., Erba, P. A., Iung, B., Mirob, J. M., Mulder, B. J., Plonska-Gosciniak, E., Price, S., Roos-Hesselink, J., Snygg-Martin, U., Thuny, F., Mas, P. T., Vilacosta, I., ... Walker, D. M. (2015). 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. In *European Heart Journal* (Vol. 36, Issue 44). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>
- Johansson, S. G. O., Bieber, T., Dahl, R., Friedmann, P. S., Lanier, B. Q., Lockey, R. F., Motala, C., Ortega Martell, J. A., Platts-Mills, T. A. E., Ring, J., Thien, F., Van Cauwenberge, P., & Williams, H. C. (2004). Revised nomenclature for allergy for

- global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113(5), 832–836. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.12.591>
- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2017). *Farmacologia Básica e Clínica* (13th ed.), 766-814
- Khouly, I., Braun, R. S., & Chambrone, L. (2019). Antibiotic prophylaxis may not be indicated for prevention of dental implant infections in healthy patients. A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 23(4), 1525–1553. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2762-x>
- Kilian, M. (2018). The oral microbiome – friend or foe? *European Journal of Oral Sciences*, 126, 5–12. <https://doi.org/10.1111/eos.12527>
- Klinge, A., Khalil, D., Klinge, B., Lund, B., Naimi-Akbar, A., Tranaeus, S., & Hultin, M. (2020). Prophylactic antibiotics for staged bone augmentation in implant dentistry. *Acta Odontologica Scandinavica*, 78(1), 64–73. <https://doi.org/10.1080/00016357.2019.1656819>
- Krishnan, K., Chen, T., & Paster, B. J. (2017). A practical guide to the oral microbiome and its relation to health and disease. *Oral Diseases*, 23(3), 276–286. <https://doi.org/10.1111/odi.12509>
- Lazarte, C., Paladino, L., Mollo, L., Katra, R., Isabel, B., & Puia, S. (2019). Cervicofacial infections caused by *Staphylococcus aureus*. *Annals of Maxillofacial Surgery*, 9(2), 459–464. https://doi.org/10.4103/ams.ams_226_18
- Leibovici, L., Paul, M., Garner, P., Sinclair, D. J., Afshari, A., Pace, N. L., Cullum, N., Williams, H. C., Smyth, A., Skoetz, N., Del Mar, C., Schilder, A. G. M., Yahav, D., & Tovey, D. (2016). Addressing resistance to antibiotics in systematic reviews of antibiotic interventions. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(9), 2367–2369. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw135>

- Liu, S., Wang, Y., Zhao, L., Sun, X., & Feng, Q. (2020). Microbiome succession with increasing age in three oral sites. *Aging*, *12*, 1–34. <https://doi.org/10.18632/aging.103108>
- Mansour, H., Feghali, M., Saleh, N., & Zeitouny, M. (2018). Knowledge, practice and attitudes regarding antibiotics use among lebanese dentists. *Pharmacy Practice*, *16*(3), 1–11. <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2018.03.1272>
- Marchionni, S., Toti, P., Barone, A., Covani, U., & Esposito, M. (2017). The effectiveness of systemic antibiotic prophylaxis in preventing local complications after tooth extraction. A systematic review. *European Journal of Oral Implantology*, *10*(2), 127–132.
- Melo, L., Duarte, J., Roque, D., Oliveira, I. F. de, Faustino, A., Caetano, J., & Oliveira, S. (2017). Endocardite Infecciosa: Casuística do Departamento de Medicina Interna de um Hospital. *Medicina Interna*, *24*(1), 19–23.
- Menon, R. K., Gopinath, D., Li, K. Y., Leung, Y. Y., & Botelho, M. G. (2019). Does the use of amoxicillin/amoxicillin–clavulanic acid in third molar surgery reduce the risk of postoperative infection? A systematic review with meta-analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *48*(2), 263–273. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.08.002>
- Menon, Rohit K., Yan, L. K., Gopinath, D., & Botelho, M. G. (2019). Is there a need for postoperative antibiotics after third molar surgery? A 5-year retrospective study. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, *10*(4), e12460. <https://doi.org/10.1111/jicd.12460>
- Miloro, M., Larsen, P. E., Ghali, G. E., & Waite, P. D. (2004). Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. In *BC Decker Inc.*, 131-251, 277-313, <https://doi.org/8005687281>
- Naimi-Akbar, A., Hultin, M., Anna, K., Klinge, B., Tranæus, S., & Lund, B. (2018).

- Prescribing antibiotic prophylaxis in orthognathic surgery: A systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 43(6), 725–731.
- Öncü, S. (2011). Antibiotic prophylaxis in surgery. *Turkish Journal of Surgery*, 27(3), 176–181. <https://doi.org/10.5097/1300-0705.UCD.906-11.01>
- Oswal, S., Ravindra, S., Sinha, A., & Manjunath, S. (2014). Antibiotics in periodontal surgeries: A prospective randomised cross over clinical trial. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 18(5), 570–574. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.142443>
- Patait, M., Urvashi, N., Rajderkar, M., Kedar, S., Shah, K., & Patait, R. (2015). Antibiotic prescription: An oral physician's point of view. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 7(2), 116–120. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.154434>
- Patini, R. (2020). Oral microbiota: Discovering and facing the new associations with systemic diseases. *Pathogens*, 9(4), 7–10. <https://doi.org/10.3390/pathogens9040313>
- Patini, R., Mangino, G., Martellacci, L., Quaranta, G., Masucci, L., & Gallenzi, P. (2020). The effect of different antibiotic regimens on bacterial resistance: a systematic review. *Antibiotics*, 9(1). <https://doi.org/10.3390/antibiotics9010022>
- Pedrosa, M. D. S., Dourado Ferro, F. E., Férrer Pompeu, J. G., & Da Costa Borba, M. S. (2016). ADMINISTRAÇÃO PROFILÁTICA DE AMOXICILINA EM CIRURGIAS DE TERCEIROS MOLARES RETIDOS EM PACIENTES SAUDÁVEIS: REVISÃO DE LITERATURA. *Journal of Dentistry & Public Health*, 7(1). <https://doi.org/10.17267/2596-3368dentistry.v7i1.802>
- Rang, H. P., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2016). *Rang & Dale: Farmacologia* (8th ed.), 1626-1630. Elsevier.
- RUIZ, L. A., FARIA, M. I. A., CRUZ, A. T. G., KLEMZ, A. A., & WICHNIESKI, C. (2018). Uso De AntibióTicos Em Endodontia Quando? Como? Por Que? *Revista*

GestãO & SaúDe, 19(2), 60–74.

- Sánchez, F. R., Arteagoitia, I., Andrés, C. R., & Bruers, J. (2019). Antibiotic prophylaxis prescribing habits in oral implant surgery in the Netherlands: A cross-sectional survey. *BMC Oral Health*, 19(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0981-4>
- Scheffer, M., Dos Santos, R. S., Hernandez, P. A. G., & Júnior, A. N. da S. (2013). Reconstrução bilateral de ATM anquilosada por meio de prótese articular: relato de caso. *Revista Da Faculdade de Odontologia - UPF*, 18(3), 392–396. <https://doi.org/10.5335/rfo.v18i3.3062>
- Seabra, F., Seabra, B. de M., & Seabra, E. (2004). Antibioticoterapia profilática em cirurgias periodontais. *Saudedireta.Com.Br*, 3(1), 11–16. [http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340501290Antibioticoterapia profilatica em cirurgias periodontais.pdf](http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340501290Antibioticoterapia%20profilatica%20em%20cirurgias%20periodontais.pdf)
- Taub, D., Yampolsky, A., Diecidue, R., & Gold, L. (2017). Controversies in the Management of Oral and Maxillofacial Infections. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 29(4), 465–473. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2017.06.004>
- Xiao, J., Fiscella, K. A., & Gill, S. R. (2020). Oral microbiome: possible harbinger for children's health. *International Journal of Oral Science*, 12(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0082-x>
- Yousuf, W., Khan, M., Mehdi, H., & Mateen, S. (2016). Necessity of Antibiotics following Simple Exodontia. *Scientifica*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/2932697>